

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-508693

(43) 公表日 平成11年(1999) 7月27日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

G 0 1 N 33/52

G 0 1 N 33/52

B

C 1 2 Q 1/00

C 1 2 Q 1/00

1/54

1/54

G 0 1 N 33/48

G 0 1 N 33/48

B

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 70 頁)

(21) 出願番号 特願平9-536392
 (86) (22) 出願日 平成9年(1997) 4月4日
 (85) 翻訳文提出日 平成10年(1998) 10月5日
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 7 / 0 5 6 8 9
 (87) 国際公開番号 W O 9 7 / 3 8 1 2 6
 (87) 国際公開日 平成9年(1997) 10月16日
 (31) 優先権主張番号 0 8 / 6 2 8 , 4 8 9
 (32) 優先日 1996年4月5日
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

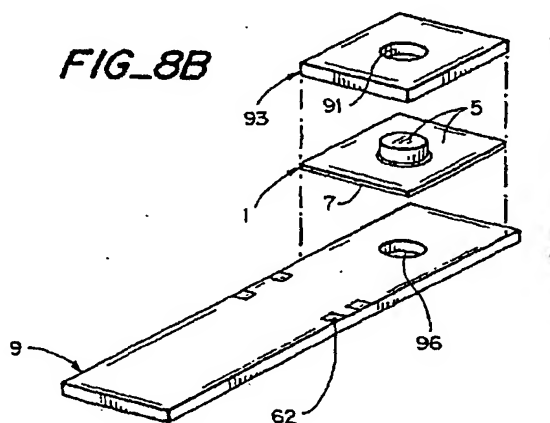
(71) 出願人 マーキュリー ダイアグノスティックス
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州
 94303 パロアルト サン アントニオ
 ロード 1137 スイート ディー
 (72) 発明者 ダグラス ジョエル エス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州
 95051 サンタクララ カラバザス ブー
 ルヴァード 2048
 (74) 代理人 弁理士 杉村 暁秀 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 体液の分析対象成分を決定する方法および装置

(57) 【要約】

全血の分離を行い得る薄膜層側を備えた孔性メンブレンを取入れると共にメンブレンから血液の赤血球部分を除去すること無く指示薬を視覚的に読取ることにより、グルコースレベルなどの体液分析用の乾燥化学染料指示薬系を使用する装置および方法が提供される。該装置はまた、マトリクスの注入領域から試験領域へのマトリクスを介した血液の側方流内で全血の分離を提供するメンブレンもしくはマトリクスを使用することにより、指示薬の視認読取りを可能とする。該装置はまた、指示試薬を含む固定容量的開口内の体液サンプルの微量滴定を行う。該装置の別の側面は、全血内のヘマトクリット値レベルを、該ヘマトクリット値レベルに対して補償され得る分析対象成分濃度の指示薬示度と組合せて決定する方法を提供する。提供された装置は、提供された効率的な製造方法に依り低コストとされる。



【特許請求の範囲】

1. 薄膜層側および試験側を備えたマトリクス部材を用意する段階と；

薄膜層側は、赤血球の通過を遮断し得る非水溶性ポリマ層であって、分析対象成分を含む血液流体がマトリクスの試験側へ通過するのを許容する非水溶性ポリマ層である孔性薄膜層から成り、且つ、

マトリクスの試験側は、薄膜層側の反対側であると共に薄膜層側から受けた体液の均一な配分に対して等方的であり、且つ、分析対象成分の存在もしくは濃度を示し得る指示薬を備えており、

マトリクスの薄膜層側に対して血液サンプルを注入する段階と、

マトリクスの薄膜層側から赤血球を除去することなく、マトリクスの試験側において、分析対象成分の存在もしくは濃度に対して指示薬により与えられた示度を読取りもしくは測定する段階と、を備えて成る、分析対象成分の存在もしくは濃度に対して血液を試験する方法。

2. 読取りもしくは測定段階は機器により行われる、請求項1記載の方法。

3. 読取りもしくは測定は視認により行われる、請求項1記載の方法。

4. 血液サンプルを受容する開口を備えたホルダと、

薄膜層側および試験側を備えたマトリクス部材と、を備え、

薄膜層は、赤血球の通過を遮断し得る非水溶性ポリマ層であって、分析対象成分を含む血液流体がマトリクスの試験側へ通過するのを許容する非水溶性ポリマ層であり、且つ、マトリクスの試験側は、薄膜層側の逆側であると共に薄膜層側から受けた体液の均一な配分に対して等方的であり、

マトリクス部材はホルダに取付けられることにより、薄膜層側は血液サンプルを受容するホルダの開口に向けられ、血液サンプルが上記開口に注入されたときにマトリクスの薄膜層側と接触することにより血液流体をマトリクスの試験側に通過許容すると共に赤血球はマトリクスの薄膜層側に保持される、

分析対象成分の存在もしくは濃度に対して血液を試験する装置。

5. マトリクスの試験側は指示薬を備える、請求項4記載の装置。

6. マトリクス部材はポリエーテルスルホン重合体から成る、請求項4記載

11. 前記第1部材はマトリクス部材と比較して剛体であり、且つ、開口内に位置せしめられたマトリクス部材は第1部材の開口の容量規模に実質的に相当する別体の形状およびサイズである、請求項9記載の装置。

12. 前記第1部材はマトリクス部材と比較して剛体であり、且つ、マトリクス部材は圧縮可能であると共に第1部材の開口よりも大寸であり、これにより、マトリクス部材の一部は上記開口内に位置せしめられると共にマトリクス部材の一部は第1部材と支持部材との間に圧縮される、請求項10記載の装置。

13. マトリクス部材はポリエーテルスルホン重合体から成る、請求項9記載の装置。

14. 第1部材内の複数の開口と、斯かる開口の各々の内部に位置せしめられたマトリクス部材と、第1部材の複数の開口に対応すべく支持部材内に位置せしめられた複数の開口と、を更に備えて成る、請求項9記載の装置。

15. 第1部材内の複数の開口と、斯かる開口の各々の内部に位置せしめられたマトリクス部材と、第1部材の複数の開口に対応すべく支持部材内に位置せしめられた複数の開口と、を更に備え、且つ、第1部材もしくは支持部材上の機械読取可能照合コードを備えて成る、請求項12記載の装置。

16. 第1部材の複数の開口は毛細管通路と相互連通され、第1部材は体液サンプルを受容する開口を有するカバー部材によりカバーされ、カバー部材の開口は毛細管通路と連通することにより、体液がカバーの開口から毛細管通路を介して第1部材の開口と相互連通され得る、請求項14記載の装置。

17. 実質的に非圧縮性であると共に、分析対象成分を含む体液を受容する所定容量規模の開口を有する第1部材を用意する段階と、

体液透過性であると共に圧縮可能である孔性マトリクス部材を用意する段階と、

マトリクス部材を第1部材に対してプレスし、マトリクス部材の一部は上記開口内に突出すると共にマトリクス部材の一部は上記開口の近傍において第1部材の表面に対して圧縮される段階と、

を備えて成る、体液内の分析対象成分濃度の試験装置を作成する方法。

の装置。

7. 血液サンプルを受容する開口を備えたホルダを用意する段階と、

薄膜層側および試験側を備えたマトリクス部材を用意する段階と、

薄膜層は、赤血球の通過を遮断し得る非水溶性ポリマ層であって、分析対象成分を含む血液流体がマトリクスの試験側へ通過するのを許容する非水溶性ポリマ層であり、且つ、マトリクスの試験側は、薄膜層側から受容した体液に対する自身内の均一配分に関して等方的であり、

マトリクス部材の薄膜層側をホルダに積層することにより、上記開口はマトリクスの薄膜層側と連通する段階と、

を備えて成る、分析対象成分の存在に対して血液を試験する装置を作成する方法。

8. マトリクスの試験側に対し、分析対象成分の存在もしくは濃度を示し得る指示薬を注入する段階を備えて成る、請求項7記載の方法。

9. 所定の容量規模を有する開口を備えた第1部材と、

該第1部材の上記開口内に位置せしめられた孔性マトリクス部材と、を備え、

マトリクス部材は分析対象成分の存在を示し得る指示薬を備え、

マトリクス部材は薄膜層側および試験側を備え、且つ、

薄膜層側は、体液内に存在する固形分の通過を遮断すると共に、分析対象成分を含む体液が上記開口内に位置せしめられたマトリクスの試験側に対して通過するのを許容し得ることにより、容積測定に基づいて分析対象成分の示度を与える

体液サンプル内の分析対象成分の濃度試験装置。

10. 内部に開口を備えた支持部材を備え、

該支持部材上には前記マトリクス部材を含む前記第1部材が取付けられて第1部材の開口が支持部材の開口と少なくとも部分的に整列され、これにより、当該装置は一

方の開口を介して体液を受容すると共に他方の開口を介した指示薬の示度の検出を許容し得る、

請求項9記載の装置。

18. 内部に開口を有する支持部材を用意する段階と、

マトリクス部材が第1部材に対してプレスされる以前もしくはプレスされた後に支持部材を第1部材に対して積層し、マトリクス部材の一部が圧縮されもしくはマトリクス部材の圧縮部分が支持部材と第1部材との間に位置せしめられると共に、支持部材の開口および第1部材の開口は少なくとも部分的に整列される段階と、

を更に備えて成る、請求項17記載の方法。

19. 体液内に存在する固形分の通過を遮断すると共に分析対象成分を含む体液がマトリクス内に通過するのを許容し得る薄膜層をひとつの表面に有するマトリクス部材を用意する段階を備えて成る、請求項18記載の方法。

20. マトリクス部材の薄膜層側は第1部材に対してプレスされると共に、薄膜層の一部は第1部材の開口内に突出する、請求項19記載の方法。

21. マトリクスの薄膜層側は第1部材から離間して位置せしめられる、請求項19記載の方法。

22. 体液内に存在する固形分の通過を遮断すると共に分析対象成分を含む体液の通過を許容し得る薄膜層を用意する段階と、

マトリクス部材が第1部材に対してプレスされる以前もしくは以後に薄膜層をマトリクス部材の表面に積層する段階と、

を備えて成る、請求項17記載の方法。

23. 体液内に存在する固形分の通過を遮断すると共に分析対象成分を含む体液の通過を許容し得る薄膜層を用意する段階と、

マトリクス部材が第1部材に対してプレスされる以前もしくは以後に薄膜層を

マトリクス部材の表面に積層する段階と、

を備えて成る、請求項18記載の方法。

24. 第1部材は複数の開口を備え、マトリクス部材は各開口内にプレスされ、且つ、支持部材は、第1部材内の複数の開口と少なくとも部分的に整列された複数の開口を備えて成る、請求項18記載の方法。

25. 第1部材の複数の開口は毛細管通路と相互連通され、第1部材は体液サ

ンプルを受容する開口を有するカバー部材により遮られ、カバー部材の開口は毛細管通路と連通することにより、体液がカバーの開口から毛細管通路を介して第1部材の開口と相互連通され得る。請求項24記載の装置。

26. 請求項9の装置を用意する段階と、

該装置に対して体液を注入し、該体液が第1部材の開口内のマトリクス部材に浸透すると共に第1部材の開口の所定容積を満たすのを許容する段階と、

指示薬により与えられた示度を読取りもしくは測定し、容積測定に基づいて分析対象成分の示度を与える段階と、

を備えて成る、体液内に存在する分析対象成分の濃度に対して体液を試験する方法。

27. 請求項10の装置を用意する段階と、

該装置の一侧の開口に対して体液を注入し、該体液が第1部材の開口内のマトリクス部材に浸透すると共に第1部材の開口の所定容積を満たすのを許容する段階と、

装置の他側で整列された開口を介し、指示薬により与えられた示度を読取りもしくは測定し、容積測定に基づいて分析対象成分の示度を与える段階と、

を備えて成る、体液内に存在する分析対象成分の濃度に対して体液を試験する方法。

28. 請求項14の装置を用意する段階と、

該装置の一侧の開口に対して体液を注入し、該体液が第1部材の開口内のマトリクス部材に浸透すると共に第1部材の開口の所定容積を満たすのを許容する段階と、

装置の他側で整列された開口を介し、指示薬により与えられた示度を読取りもしくは測定し、容積測定に基づいて分析対象成分の示度を与える段階と、

を備えて成る、体液内に存在する分析対象成分の濃度に対して体液を試験する方法。

29. 体液サンプルを受容する開口を備える第1部材と、

第1部材の上記開口と連通すべく位置せしめられると共に該開口から側方に延

これにより、当該装置は、

マトリクスの初期領域におけるひとつの開口を介して体液を受容し、

体液がマトリクスの初期領域からマトリクスの試験領域へマトリクスを介して通過するのを許容し、

マトリクスの初期領域からマトリクスの試験領域へ固形分が通過するのを遮断し、且つ、

第1部材の第2開口を介して指示薬の示度の検出を許容する、

ことができる、請求項31記載の装置。

33. 請求項29記載の装置を用意する段階と、

体液サンプルを受容する開口に対して体液を注入すると共に、体液が孔性マトリクス部材を介して試験領域に流れるのを許容する段階と、

指示薬により与えられた示度を読取りもしくは測定する段階と、

を備えて成る、体液内に存在する分析対象成分の濃度に対して体液を試験する方法。

34. 体液サンプルを受容する第1開口と、該第1開口から体液を受容する第2開口とを備えた部材と、

第1開口および第2開口と連通することにより体液サンプルを第1開口から第2開口へ流し得る絞り通路と、

該絞り通路を介しての体液サンプルの流速を検出かつ測定する検出器と、

を備えて成る、体液サンプル内の分析対象成分の存在もしくは濃度を試験する装置。

35. 第2開口内に位置せしめられた孔性マトリクスを備えると共に、体液サンプル内の分析対象成分の存在もしくは濃度を示す指示薬を備えて成る、請求項34記載の装置。

36. 孔性マトリクスは、通路からの体液の流れを受容すべく位置せしめられた薄膜層側であって、体液内の固形分の通過を遮断し得ると共に分析対象成分を含む体液がマトリクスに通過流入して孔性マトリクス内の指示薬と反応するのを許容し得る薄膜層側を備えて成る、請求項34記載の装置。

在する孔性マトリクス部材と、

マトリクス部材は、開口と連通する初期領域と、該初期領域から側方に所定距離で離隔された試験領域とを備え、

マトリクス部材は、初期領域と試験領域との間の側方距離において体液サンプル内の固形分の通過を遮断し得ると共に初期領域から試験領域への体液の通過を許容し得、且つ、

マトリクスの試験領域は、分析対象成分の存在もしくは濃度を示し得る指示薬を備える、

体液サンプル内の分析対象成分の存在もしくは濃度を試験する装置。

30. 開口を備えると共に、第1部材およびマトリクス部材が取り付けられる支持部材を更に備え、

マトリクス部材は第1部材と支持部材との間に位置せしめられると共に、支持部材の開口は第1部材の開口からオフセットされ且つマトリクスの試験領域の少なくとも一部上に位置せしめられ、

これにより、当該装置は、

マトリクスの初期領域における開口を介して体液を受容し、

体液がマトリクスの初期領域からマトリクスを貫通してマトリクスの試験領域に通過するのを許容し、

マトリクスの孔は、固形分がマトリクスの初期領域からマトリクスの試験領域に通過するのを遮断し、且つ、

マトリクスの試験領域において支持部材の開口を介して指示薬の示度の検出を許容する、

ことができる、請求項29記載の装置。

31. 第1部材は、マトリクスの初期領域の側方に位置せしめられてマトリクス部材の試験領域に対応する第2開口を備え、これにより、指示薬の示度は第2開口を介して検出され得る、請求項29記載の装置。

32. 第1部材およびマトリクス部材が取り付けられる支持部材を更に備え、

マトリクス部材は第1部材と支持部材との間に位置せしめられ、

37. 請求項34記載の装置を用意する段階と、

第1開口に対して体液を注入する段階と、

通路を介した体液の初期速度を検出且つ測定する段階と、

該速度を既知の分析対象成分濃度レベルと相関させることにより体液内の分析対象成分濃度を示す段階と、

を備えて成る、体液内に存在する分析対象成分の濃度に対して体液を試験する方法。

38. 請求項4記載の試験細片装置と、

殺菌アプリケーションと、

麻酔アプリケーションと、

人体の皮膚を穿刺して血液サンプルを提供する鋭利物と、

皮膚穿刺部位に対する包帯と、

を備えて成る、個人用キット。

39. 当該計器内に位置せしめられた試験細片内への液体サンプルの注入を検出する段階を備えて成る、

指示染料系を含む試験細片を読取る計器の読取りおよび計時シーケンスを開始する方法。

【発明の詳細な説明】

体液の分析対象成分を決定する方法および装置

発明の分野

本発明は、全血などの水性体液における化学成分もしくは生化学成分（分析対象成分）の比色測定を行う試験装置および方法に関する。詳細には、本発明は、視認解釈によりもしくは機器を使用して分析対象成分（analyte）の存在および／または濃度を測定し得る乾燥試薬付き試験細片に関する。斯かる試験細片の一般的な用途は、糖尿病による血液中のグルコースレベルを測定することである。

発明の背景

全血もしくは尿などの水性サンプルにおける分析対象成分の存在および量を試験する装置は多くのものが開発されている。最近の30年間における特許および技術文献は乾燥化学試薬系を含む試薬細片を利用する発明が多く、即ち、湿式化学成分が吸収媒体もしくは吸湿媒体に吸収され、乾燥され、且つ、後に試験用サンプルからの体液（fluid）により再溶解される、という系である。試薬細片は、該細片に付与された生体液内の特定の分析対象成分の存在もしくは濃度に依存して変色する指示薬を含んでいる。これらの細片は、基準色を参照することにより視認で、または、所定の色を映出すべく較正もしくはプログラムされた機器により比色的に、読取りを行える。これらの細片は還元化学成分を使用するものもあるが、更に一般的なものとしては、酸化可能な染料もしくは染料対を含んでいる。これらの細片の幾つかは、グルコースを酸化してグルコン酸および過酸化水素とし得るグルコース酸化酵素等の酵素を含んでいる。それらはまた、酸化可能な染料、および、過酸化作用を有する物質も含むが、この物質は過酸化水素の存在で酸化可能染料の酸化を選択的に触媒し得るものである。（例えば、Kiser et al. に対する米国特許第5,306,623号を参照。）血液グルコースの試験への使用に加え、これらの装置の用途例としては、全血中のコレステロール、トリグリセリド、カルシウムもしくはアルブミン、および、尿中の蛋白質、ケトン、アルブミンが挙げられる。

げられる。

Fetterに対する米国特許第3,552,928号は、所定の水性塩とアミノ酸を分離試薬としての試薬系統に用い、血液分離を行うことを開示している。赤血球などの固体を生体液から実質的に除去することにより、試験部位には背景色が殆ど無くなり、試験試薬により生成される変色が不明瞭となっている。

Phillips et al.の米国特許第4,935,346号は、装置に対して全血サンプルを注入し、サンプルの着色成分が存在すると指示薬現象が生ずるシステムを開示している。指示薬の変色の測定は2つの異なる波長で行われ、着色された血液成分の存在の干渉を排除している。

Kiser et al.は米国特許第5,306,623号および米国特許第5,418,142号において、体液から赤血球を透過すべくマトリクス材料上に種々の被覆を取入れた視認測定装置を開示している。視覚表示に関する同様の装置はHochstrasserにより米国特許第3,964,871号および米国特許第4,059,407号で開示されている。

Terminello et al.の米国特許第4,774,192号は、非対称的な材料でマトリクスを形成し、サンプル内の赤血球を透過すべく使用するシステムを開示している。非対称的な材料は一侧から他側にかけて密度勾配を有し、体液から赤血球を漸進的に分離している。

Dallera et al.の米国特許第4,994,238号は、一方の表面から他方の表面にかけて距離が増大することにより漸進的に細くなる透過性能を有する非対称的な試薬層を備えた試験装置を開示している。

Castino et al.の米国特許第5,456,835号は、ポリプロピレンファイバおよびポリエーテルスルホンファイバなどのポリマフィルムを配位子で変性して形成されたフィルタの使用を開示している。

Vogel et al.の米国特許第4,477,575号は、ガラス繊維材料を使用して材料の厚さにより血液分離を達成することを開示している。血液はガラス繊維の一侧に塗付され、反対側からは比較的清澈された体液が出てくる。この体液は付加的な層に送られ、其処で分析対象成分の検出が行われ得る。

Machbo et al.の米国特許第5,451,350号は、サンプル体液を複数領域式の試験装置に分配する吸収チャネルの使用を開示している。Charillon et al.の米国特許第

酵素系の成分を取り入れた乾燥化学試薬細片は、血液グルコース濃度を測定すべく数百万の糖尿病患者により日常的に使用されている。HIGが援助を行った研究、即ち、糖尿病合併症および管理実験（Diabetes Complications and Control Trial）に依れば、血液グルコースレベルを丹念に管理すれば視力喪失および腎不全などの深刻な糖尿病合併症の可能性を相当に減じ得ることが結論付けられた。殆どの糖尿病患者は、定期的に自分で試験を行って自分の食餌もしくは投薬を適切に調節せねばならない。従って糖尿病患者としては、グルコース測定の為に迅速且つ安価であると共に正確な試薬細片を備えることが特に重要である。試験細片における乾燥化学試薬系の実施例は、簡単であり乍らも効率的な分析習慣を可能とする。

これまでに開発された製品で実現されたテクノロジーでは、エンドユーザおよび／または製造者から見えて一定の制限があった。従って、現在において利用し得る比色試験システムの制限の幾つかを克服する必要がある。Adams et al.に対する米国特許第3,092,465号、Macellに対する米国特許第3,298,789号、および、Ray et al.に対する米国特許第3,630,957号はいずれも塩基性試薬系を記述しているが、これらのものは生体サンプルにおけるグルコースの比色測定に対する基準となっている。これらの特許は、吸収性マトリクス上に膜層もしくは半透過性被覆を形成し、赤血球などの大径粒子を引止め乍ら体液は吸収性マトリクス内に浸透せしめることを記述している。この試みでは洗浄もしくは払拭により赤血球を除去し、マトリクス内に形成された染料の示度の視覚検査もしくは機器読取りを可能とする必要がある。

Stoneの米国特許第3,607,092号は血液を試験するメンブレンを開示しているが、この場合にメンブレンは溶液に対しては浸透性を有し乍ら赤血球などの固体およびタンパク質などの巨大分子に対しては不透性である薄膜層（skin）を有している。このメンブレンは、血液サンプルを塗付した後で薄膜層から赤血球を払拭除

去することにより薄膜層を介して試験示度を求めるべく使用されるものとして開示されている。

S, 208, 163号もまた、毛細管チャネルを使用して血液を装置内の種々のチャンバに分配することを開示している。

上述した先行技術文献の装置および方法は、様々な程度の複雑さおよびコストを以て様々な程度の血液分析の効率性を提供している。

本発明の目的は、先行技術の装置と比較した場合、性能を改良すると共にコストおよび複雑さを最小限のものとする優れた装置および方法を提供するにある。

本発明の更なる目的は、分析対象成分の存在もしくは濃度を検出する完全に使い捨てで別個的な読取システムを提供するにある。

本発明の別の目的は、血清から赤血球を予め分離すること無く、ひとつ以上の分析対象成分に対して全血を分析し得る乾燥試薬化学系を提供するにある。

本発明の別の目的は、分析対象成分の存在もしくは濃度を容易に視認測定し得るシステムにおいて全血分析に対する微量滴定を行う手段を提供するにある。

本発明の別の目的は、乾燥化学試薬と共に使用されてひとつ以上の分析対象成分に対して全血を分析し得る血液分離システムを提供するにある。

本発明の更なる目的は、電子測定器において使用されることによりひとつ以上の分析対象成分に対して全血を分析する乾燥化学試薬および試験細片を提供するにある。

上述の目的および他の目的は、本明細書中に開示された本発明の装置、方法およびシステムにより達成される。

発明の要約

本発明のひとつの側面によれば、分析対象成分の存在もしくは濃度に対して血液を試験する方法が提供されるが、これは、薄膜層側および試験側を備えた孔性

マトリクスを使用することで行われ、薄膜層側は、赤血球の通過を遮断すると共に分析対象成分を含む血液流体がマトリクスの試験側に通過するのを許容する孔性薄膜層を備え、且つ、マトリクスの試験側は、薄膜層側から受容した体液の均一な配分に対して等方的であると共に、分析対象成分の存在もしくは濃度を示し得る指示薬を備えている。該方法は、マトリクスの薄膜層側に対して血液サンプルを注入する段階と、薄膜層を介して体液が等方的マトリクス内に通過するのを

許容する段階と、マトリクスの薄膜層側から赤血球を除去すること無く、分析対象成分の存在もしくは濃度の指示薬により与えられた示度をマトリクスの試験側で読取りもしくは測定する段階と、を備えて成る。薄膜層側は選択的に、赤血球の通過を遮断すると共に實質的澄清液体の通過を許容するのを促進する化合物により処理される。斯かる化合物もしくは分離試薬は、澄清液体がマトリクスの試験側内に没出するのを促進し得る。但し、マトリクスの薄膜層側は、薄膜層を介して液体がマトリクスの試験側に通過するのを促進する一方で赤血球の通過を遮断する本来的に親水性であるのが好適である。この薄膜層側上における血液の分離、および、マトリクスの試験側上における結果的示度の読取りもしくは測定により、分析対象成分サンプルの存在および/または濃度の測定が行われるが、これは、システムの試験側においては赤血球が比較的に存在せず、且つ、所望の読取りもしくは測定を行う前に赤血球を除去する必要が無いことに依る。

本発明は別の側面において分析対象成分の存在もしくは濃度に対して血液を試験する装置を提供するが、該装置は、血液サンプルを受容する開口を備えたホルダと、薄膜層側および試験側を備えた孔性マトリクスとを備え、薄膜層は赤血球の通過を遮断すると共に分析対象成分を含む血液流体がマトリクスの試験側に通過するのを許容し得るものであり、且つ、マトリクスの試験側は、薄膜層側から受容した体液の均一配分に対して等方的である。マトリクスの試験側は、体液内の分析対象成分の存在もしくは濃度を指示する指示薬を備える。マトリクスはホルダに取付けられて薄膜層側は血液サンプルを受容するホルダ内の開口に向けて配向

され、血液サンプルが上記開口内に注入されたときに血液はマトリクスの薄膜層側と接触することにより、血液流体がマトリクスの試験側に通過するのが許容されると共に赤血球はマトリクスの薄膜層側上に保持される。上記装置は選択的にマトリクスの試験側に貼着された支持部材を有し、この場合に支持部材は、指示薬が読取りもしくは測定される視認開口を有する。

代替的に、支持部材は固体層とされ得ると共に、ホルダは第2開口を有し得、体液が薄膜層を介してホルダの第2開口の下に延在するマトリクス内に通過した後該第2開口を介して指示薬が読取りもしくは測定され得る。この代替例にお

既知量の指示試薬および分析対象成分を含む体液の所定容積量の滴定を可能とすることにより行われ、色指示薬は定性表示を与える。本発明は更に、これらの装置を用いて体液内の分析対象成分を定量測定する方法を備える。

別の側面において本発明は体液内の分析対象成分の濃度の試験装置を作成する方法を提供するが、これは、實質的に非圧縮性であると共に所定容積規模の開口を有する第1部材を用意する段階と、体液透過性であると共に第1部材と比較して圧縮可能である孔性マトリクス部材を用意する段階と、を備えて成る。該方法は、第1部材に対してマトリクス部材をプレスし、マトリクス部材の一部は上記開口内に突出すると共にマトリクス部材の一部は上記開口近傍の第1部材の表面に対して圧縮される段階、を備えて成る。選択的に、第1部材の開口と整列された開口を備えた支持部材が第1部材に対して積層され、マトリクスの圧縮部分を第1部材と支持部材との間に位置せしめ得る。同様に、マトリクス部材の圧縮部分は選択的に除去され、開口内にマトリクス部材の一部を残し得る。斯かる装置を作成する方法で使用されたマトリクス部材は選択的に薄膜層側を有し得るものであり、斯かるマトリクス部材は上述の装置内に位置せしめられ、薄膜層側は上記開口内に突出しもしくは薄膜層側は支持部材に対向する。

別の側面において本発明は、体液サンプル内の分析対象成分の存在もしくは濃度に対して試験する装置を提供するが、これは、体液サンプルを受容する開口を備えた第1部材と、第1部材内の開口と連通すると共に側方に延伸すべく位置せしめられた孔性マトリクス部材と、を備え、この場合、マトリクス部材は、第1部材内の開口と連通する初期領域と、該初期領域から側方に所定距離だけ離開した試験領域と、を備える。マトリクス部材は複数の孔を含むが、該孔は、初期領域と試験領域との間の側方距離においては体液サンプル内の固形分の通過を遮断すると共にマトリクスの初期領域から試験領域への体液の通過は許容し得るものである。マトリクスの試験領域は、分析対象成分の存在もしくは濃度を指示する指示薬を備える。この装置は選択的に、第1部材およびマトリクス部材が取付けられると共に開口を備えた支持部材を備え得るものであり、従って、マトリクス部材は第1部材と支持部材との間に位置せしめられ、且つ、支持部材の開口は第

1部材の開口からオフセットされると共にマトリクスの試験領域の少なくとも一部上に位置せしめられる。この装置はマトリクスの初期領域におけるひとつの開口を介して体液を受容することができ、マトリクスの初期領域からマトリクスの試験領域に対してマトリクスを介して体液が通過するのを許容する一方、マトリクスの孔は固形分の通過を遮断する。マトリクスの試験領域の他の開口は、指示薬の示度の検出を許容する視認開口である。代替的に、マトリクス部材の試験領域の第2開口は、マトリクスの初期領域における開口から所定側方距離を以て第1部材内に置かれ得る。選択的な支持部材は、開口を備えない中実でも良い。この代替装置において、両開口が装置の同一の側の在る場合、体液サンプルは初期領域における第1開口内に受容されると共に、指示薬は試験領域の第2開口で読取られる。

更なる側面において本発明は、分析対象成分の存在に対して血液を試験する装置を作成する方法を提供するが、これは、血液サンプルを受容する開口を備えたホルダを用意する段階と、薄膜層側および試験側を備えた孔性マトリクスをホルダに積層する段階とを備え、薄膜層は、赤血球の通過を遮断すると共に分析対象成分を含む血液流体がマトリクスの試験側に通過するのを許容し得、且つ、マトリクスの試験側は薄膜層側から受容された体液の均一配分に対して等方的である。この実施例においては、マトリクスの薄膜層側はホルダと接触すると共に、ホルダはマトリクスの薄膜層側上の薄膜層と連通する。

別の側面において本発明は体液サンプル内の分析対象成分の濃度を試験する装置を提供するが、これは、所定容積規模を有する開口を備えた第1部材と、該第1部材内の上記開口内に位置せしめられて所定量の体液を受容して上記容積規模の開口を満たす孔性マトリクス部材と、を備えて成る。マトリクス部材は分析対象成分の存在を示し得る指示薬を備え、且つ、マトリクス部材は薄膜層側および試験

側を備え、薄膜層側は体液内に存在する固形分の通過を遮断すると共に分析対象成分を含む体液が容積的開口内に位置せしめられたマトリクスの試験側へと通過するのを許容する。マトリクス部材の薄膜層側は、本来的に親水性であると共に薄膜層側を介して液体がマトリクス部材の試験側に通過するのを促進する材料であるのが好適である。上記装置は、第1部材の開口と少なくとも部分的に整列された視認開口を備えた支持部材を選択的に備え、これにより、体液サンプルはひとつの開口に対して注入され得、薄膜層は固形分の通過を遮断し乍らマトリクスの試験側への体液の通過を許容し得、且つ、分析対象成分は他の開口を介してマトリクスの試験側で検出され得る。順次的にもしくは同時に第1部材の所定容積規模の開口は体液内の分析対象成分の濃度の定量測定を与えるが、これは、

1部材の開口からオフセットされると共にマトリクスの試験領域の少なくとも一部上に位置せしめられる。この装置はマトリクスの初期領域におけるひとつの開口を介して体液を受容することができ、マトリクスの初期領域からマトリクスの試験領域に対してマトリクスを介して体液が通過するのを許容する一方、マトリクスの孔は固形分の通過を遮断する。マトリクスの試験領域の他の開口は、指示薬の示度の検出を許容する視認開口である。代替的に、マトリクス部材の試験領域の第2開口は、マトリクスの初期領域における開口から所定側方距離を以て第1部材内に置かれ得る。選択的な支持部材は、開口を備えない中実でも良い。この代替装置において、両開口が装置の同一の側の在る場合、体液サンプルは初期領域における第1開口内に受容されると共に、指示薬は試験領域の第2開口で読取られる。

体液の側方流を利用する上記実施例においては、異方的もしくは非対称的な孔性マトリクスが使用され得る。例えば、斯かる固形成分のマトリクス分離は、マトリクス内の孔寸法の減少もしくは変化に基づいて生じ得る。但し、斯かる実施

例において、均一寸法の孔が固形分の通過を遮断する場合には等方的孔性マトリクスが採用され得る。いずれの場合においても、マトリクスの初期領域に導入された赤血球などの固形分はマトリクスの試験領域から離開保持される。もし固形分が適切に遮断されずに試験領域に近接することが許容されたとすれば、マトリクスの試験領域内で固形分は陰影を作りもしくは色差を引き起こし得る。斯かる場合には、指示薬の読取りを行う上で補償が必要とされることもある。

別の側面において本発明は体液サンプル内の分析対象成分の存在もしくは濃度に対して試験を行う装置を提供するが、これは、体液サンプルを受容する第1開口と、該第1開口から体液を受容する第2開口とを有する部材を備え、第1開口および第2開口は、第1開口と第2開口とを連通する絞り流路もしくは供給チャネルにより接続され、従って、絞り流路を介して流体が第1開口から第2開口へ流れるのを可能としている。この装置は更に、第1開口から絞り流路を介して第2開口へ向かう体液の流れの初期速度を検出かつ測定する検出器を備えて成る。本発明のこの側面は斯かる装置を使用する方法も提供し、絞り流路を介し

た液体の流れの初期速度が測定される。液体サンプル内の（例えばヘマトクリット値レベルなどの）特定の固形成分濃度と相関される。絞り流通路を介した液体の流れの初期速度は、分析対象成分の濃度および液体と直接的に相関されることが見出されている。選択的に、本発明のこの側面において第2開口は、該第2開口内に位置せしめられた孔性マトリクスであって、マトリクスに進入する液体サンプル内の分析対象成分の存在もしくは濃度を指示する指示素を備える孔性マトリクスを含み得る。同様に、選択的に、第2開口内に位置せしめられた孔性マトリクスは、本発明の他の実施例に関して上述された薄膜層側および試験側を備えても良い。本発明のこの側面において、絞り流通路を通る液体の流れの初期速度は、第2開口内のマトリクス内の指示素により与えられる示度とも相関され、従って、液体のヘマトクリット値レベルに関して領域に完全な情報を与える。同様に、絞り流通路もしくは供給チャネル内には選択的にマトリクス材料が存在し、それを通る初期流速は上述の如く血液のヘマトクリット値レベルと相関され得る。

適切な乾燥化学系を備えた本発明の装置の上記実施例は、視覚的に読取られもしくは電子測定器で測定され得る試験細片内に使用され得る。電子的に読取られた装置もしくは細片は、バーコード、デジタル穿孔、磁気信号などの形態で細片上に入取られ得る適切な校正データおよび試験開始シーケンスを備える。試験細片上のこれらのコードもしくは信号は、計器に対して適切なデータを与えると共にユーザが入力する必要性を排除する。これらの側面は試験手順を簡素化すると共に、ユーザに起因する誤りの可能性を減少する。

上記の内容は、本発明の種々の装置および方法の概略的な側面を示すものである。これらの装置および方法は、添付図面および以下の説明により更に十分に記述される。

図面の簡単な説明

図1は、マトリクス部材と、液体を受容して保持する部材の分解斜視図である。
図2は、組立られた図1の装置の斜視図である。

図16は、図14の装置における開口の概略図である。

図17は、開口を有する非圧縮性部材であって、圧縮可能マトリクス部材と共にプレスされて圧縮可能マトリクス部材を部分的に圧縮してマトリクス部材の一部を当該非圧縮性部材の開口内に突出せしめ得る非圧縮性部材の斜視図である。

図18は、非圧縮性部材の除去の後における部分的圧縮マトリクス部材の斜視図である。

図19は、図18の物品の圧縮部分を取外すことにより形成された成形マトリクス・インサートの斜視図である。

図20は、中央サンプル導入点から液体を開口の各々に対して供給する供給

チャネルを有する第1部材の開口内に図19の別体のマトリクス・インサートの複数個を載置した装置の分解斜視図である。

図21は、開口を有する第1部材と該第1部材の開口からオフセットされた開口を有する第2部材との間に位置せしめられたマトリクス部材の分解斜視図である。

図22は、組立られた図21の装置の斜視図である。

図23は、部分的に圧縮されたマトリクス部材であって、開口を有する第1部材と該第1部材の開口からオフセットされた開口を有する第2部材との間に位置せしめられた非圧縮性部材の開口内に部分的に突出するマトリクス部材の分解斜視図である。

図24は、組立られた図23の装置の斜視図である。

図25は、ひとつの分析対象成分もしくは複数の分析対象成分試験に対する複数の試験部位を有する図21に係る装置を示す図である。

図26は、組立られた図25の装置の斜視図である。

図27は、ひとつの分析対象成分もしくは複数の分析対象成分試験に対する複数の試験部位を有する図23の装置の分解斜視図である。

図30は、中央サンプル導入点から複数の試験部位に対して液体を供給する供給チャネルを有する図27の装置の分解斜視図である。

図31は、選択的マトリクス部材を含む開口に対するサンプル導入開口からの

図3(A)は、図2の装置に受容する電子測定器と図2の装置に入る液体滴を示す図である。

図3(B)は、図2の装置上の機械読取り可能なコードの一例を示す図である。

図4は、一つの分析対象成分もしくは複数の分析対象成分の試験用に装置が複数の試験部位を備えた場合において第1部材と支持部材との間に位置せしめられたマトリクス部材の分解斜視図である。

図5は、組立られた図4の装置の斜視図である。

図6は、ひとつ以上の分析対象成分に対する複数の試験部位と該複数の試験部位に対して中央サンプル導入点から液体を供給する供給チャネルとを有する装置の分解斜視図である。

図7は、組立られた図6の装置の斜視図である。

図8(A)は、部分的に圧縮されて非圧縮性部材の開口内に部分的に突出するマトリクス部材の分解斜視図である。

図8(B)は、第1部材と支持部材との間で部分的に圧縮されて第1部材の開口内に部分的に突出するマトリクス部材の分解斜視図である。

図9は、組立られた図8(B)の装置の斜視図である。

図10(A)は、ひとつの分析対象成分もしくは複数の分析対象成分の試験用に複数の微量測定試験部位を有する図8(B)の装置の分解斜視図である。

図10(B)は、組立られた図10(A)の装置の斜視図である。

図11は、開口内への延長のための丸形突起を備えた部分的圧縮マトリクスの斜視図である。

図12は、ひとつ以上の分析対象成分に対する複数の微量測定試験部位と、該複数の試験部位に対して中央サンプル導入点から液体を供給する供給チャネルとを有する図10(A)の装置の分解斜視図である。

図13は、組立られた図12の装置の分解斜視図である。

図14は、液体サンプルが試験部位に向けて重力の助けを借りて流れるべく試験部位が配置された図12の装置の分解斜視図である。

図15は、図14の装置の毛細管および試験部位の概略図である。

流選決定用供給チャネルを有する装置の分解斜視図である。

図32は、組立られた図31の装置、および、供給チャネルと介して移動する液体の流速を測定する光学的検出器の斜視図である。

図33は、供給チャネルがマトリクス部材を含む図31の装置の分解斜視図である。

図34は、サンプル導入開口を含む部材の後側に供給チャネルが形成された図20と類似する装置の分解斜視図である。

図35は、組立られた図34の装置の斜視図である。

図36は、サンプル導入開口を含む部材の底面図もしくは後側面であり図34の装置の供給チャネルを示している。

図37は、図14の試験細片の斜視図であり、血液注入ポイントにおいて細片の背後におけるユーザ用説明を示している。

図38は、図37の試験細片の前面図であり、示度読取のためのユーザ用目印を示している。

図39は、液体受容開口および試験部位の各々に対して個々のもしくは別個のマトリクス部材を含む図4の装置の分解斜視図である。

図40は、組立られた図39の装置の斜視図である。

発明の詳細な説明

本発明の装置は、これまでに入手し得た殆どの装置よりも簡素であると共に容易に使用でき、製造コストも小さい。これは特に、血液グルコース試験を毎日何度も行なうことにより病気を管理する糖尿病患者にとり重要である。多くの糖尿病患者にとって血液グルコースの監視に伴う費用は重要であり、特に収入が固定された高齢の糖尿病患者で顕著である。本明細書中に開示された本発明の実施例に基づき種々の配置形状および種々の用途を有する装置は、更にコスト効率的に糖尿病患者に対して供給され得る。これらの装置は使用法が容易であり且つ携帯性を有するが、更に魅力的な価格と相俟って、指導された試験ルーチンに対する患者の大きな負担を容易化すると共に、糖尿病患者の全体的健康を促進するものである。

ひとつ以上の側面において、本発明は本質的に膜を使用すると共に期かるメンブレンの血液分離性能を利用かつ強化している。本発明は全血を分離する段階を含むと共に微量滴定システムを採用し、分離された清澄体液を赤血球から独立させて分析し得る。分析されつつある清澄体液の赤血球からの隔離もしくは分離は必要であるが、これは、試験領域から血液固形分の大部分を除去

することにより、高度に着色された血球の干渉を排除すると共に分析対象成分の滴定に対して更に一貫した液体サンプルを提供する為である。赤血球は指示試薬の色示度を隠し、読取りを困難もしくは不可能とする可能性がある。また、もし全血が試験領域内に吸収されたとすれば、血液内の固体含有量の変化に依る体積差は滴定サンプルサイズに影響を与え、分析対象成分の測定が不正確となる可能性もある。然るに、本発明に依れば全血は赤血球と実質的に清澄された体液とに分離することにより、定性的にも定量的にも正確な分析が行われ得る。本明細書中で使用した如く、主として血液に対して言及が為されている。しかし乍ら、本発明の種々の実施例を活用して尿および唾液などの他の体液も分析することが可能である。

本発明はふたつのカテゴリのメンブレンを使用する。第1のカテゴリは、血液流体から血液固形分を分離する微孔性メンブレンである。最も好適な微孔性メンブレンはポリエーテルスルホン重合体メンブレンであり、これは、赤血球バリアとして作用する薄膜層側と、指示試薬を含む均一孔サイズを有するマトリクス側とで形成されている。第2のカテゴリは、セルロース・ガラス繊維複合材料もしくはポリマ系のメンブレンもしくはマトリクス製品であり、これは、体液の側方浸出を促進して血液流体から血液固形分を分離する。垂直分離は、塗付側に直交して材料の深度を貫通して生ずる。側方分離は、塗付側の表面に平行にメンブレン内で生ずる。いずれのカテゴリにおいても、本発明は機器読取りの必要性を回避する装置を提供する。赤血球の分離により、これらの装置ではユーザが信頼性を以て指示薬を視認して読取することができる。優れた分離および視認読取りは本発明の装置により部分的に提供されるが、これは、血液固形分および赤血球が薄膜層側上にまたは場合によっては側方マトリクス内に浮遊状態で保持された場合

薬は全血が赤血球と比較的清澄体液とに分離するのを促進する。マトリクスは好

適には本来的に親水性の材料である。血液が分離するにつれ、清澄体液は初期領域から試験領域に移動すると共に指示試薬と反応して分析対象成分の存在および濃度を表示する。試験領域は、清澄体液が赤血球無しで試験領域に移動する如く位置せしめられなければならない。換言すると、指定された最高のヘマトクリット血液に対し、十分な清澄体液が試験領域に移動することにより指示試薬系を活性化してそれと反応せねばならない。本発明は、試験装置によっては観察されることもあるヘマトクリット効果を最小限にするものである。均一で適切なサンプル体積を用意することにより、各試験部位における均一な水頭が確実になる。リザーバは赤血球および清澄体液の両者を受容するが、比較的清澄体液の量は、供給される試験体積が試験用サンプルの適切な体積となる如きものである。

本発明は、微量滴定体積の制御を行い／行わずに乾燥化学試薬系を用いるという別個のメカニズムを提供する。乾燥化学物質成分および微量滴定の原理は以下に記述するが、後述の各実施例とは別個のものである。

本発明の幾つかの側面において使用される微量滴定の概念は、サンプル体積および試薬量を制御して一貫した量の滴定を与えることにより一貫して信頼性のある結果を与える方法、として説明され得る。第1段階は、境界付けられた試験領域を形成することである。慣用的な湿式化学分析は、固定（予測定された）体積のサンプルを使用すると共にそのサンプルに対して一定量の試験試薬を滴定するものである。乾燥形態において上記量の試験試薬は、マトリクスの空隙体積に比例した割合でマトリクス内に含まれねばならない。これは多くの異なる手法により行われ得る。サンプル体積 (SV) は、マトリクスの空隙体積 (VW) から、湿式注入に続いて試験試薬からマトリクス内に残る固形分体積、即ち、試験試薬体積 (TRV)、を減算したものである。正確な滴定を提供するためには、比率 SV/TRV は一定でなければならない。

微量滴定を達成する為、材料空隙体積および試薬注入を制御せねばならない

本発明の装置は、試験領域とサンプル供給チャネルとの間の交差運送を許容しな

であり、これにより、指示薬の読取りが所望される試験領域が固形分および血球の色により汚されるのが容易に防止される。

第1メンブレンのタイプには、分離試薬および試験試薬が塗付され得る。好適

実施例におけるこのメンブレンは、本質的に親水性であると共に、滑らかな薄膜層側と、等孔性マトリクスである粗マトリクス側とを有している。薄膜層側に対して全血が塗付されると共に、薄膜層特性、親水性マトリクスおよび分離試薬の組合せにより、赤血球は薄膜層側の表面に保持される一方、マトリクスには清澄体液および分析対象成分が流入する。重要な点は、適切な分離を達成すべく全血を薄膜層側から供給すべきことである。このメカニズムは、マトリクス領域内において、赤血球が存在せず且つ一貫した体積を有する比較的的清澄された体液を含む滴定領域を生成する。乾燥化学物質試験において通常的に見られるヘマトクリット効果は最小限のものとされるが、これは、適切な清澄体液が（指定された最高のヘマトクリット血液により）提供されて指示試薬が水和される一方でマトリクス内への赤血球の侵入が薄膜層により遮断される限りにおいてである。サンプルに対してはリザーバが提供されることから、全血と比較的清澄体液との分離の際にマトリクス内の固形分には十分に大きな体積の体液が供給されてそれらは十分に水和されるが、これは、メンブレンの薄膜層表面上もしくはリザーバ内に何らかの余分な体液が残存している場合には高度にヘマトクリットな血液によってさえも行われる。

第1タイプのメンブレンは好適にはポリエーテルスルホン重合体であるが、これは、Gelmanメンブレンの如く、一側の微孔性薄膜層と他側の孔性マトリクスとを本来的に有すべく製造形成されるものである。但し、いずれの側にもバリア薄膜層を有さない均一孔度のマトリクス層を採用すると共に、斯かるマトリクスの一側に微孔性のバリア膜層を積層することによりマトリクスの一側に所要のバリア薄膜層を形成しても良い。

第2タイプのメンブレンもまた好適には分離試薬および試験試薬により処理される。而して、全血はマトリクスの初期領域に塗付され、マトリクスは該マトリクスの試験領域に向けて側方に体液を浸出させる。それが浸出するとき、分離試

い固定制御形態を生成する。また、微孔性メンブレンは側方浸出の傾向があるが、これは本発明のこの見地における装置が回避する。全血が供給され、それは微孔性材料の薄膜層側から試験領域マトリクスに進入する。サンプルは、代替的に採用されて側方に浸出させる材料に対して任意の向きで導入され得る。ガラス繊維材料は完全に浸潤されたときに極めて脆弱になる。従って、実用上は、試薬は試験領域にのみ含まれる。これは、注入器もしくはニードルを用いて試薬を試験領域に個々に注入することで達成され得る。これを行う最も効率的な方法は、試験細片装置の前部パネルによりセルロースおよびガラス繊維を支持し乍ら装置を予備組立てすることである。他の材料は局部的もしくは全体的な注入によりマトリクス内に含まれるが、制御し乍ら行う。

本発明において、試験領域形態を制御する好適な方法は、メンブレンをガスケットもしくは製造部材に向けて打ち出し、メンブレンの一部をガスケットもしくは製造部材の開口内に変形させると共に、試験領域を非圧縮のまま残し且つメンブレンの一部を圧縮することである。圧縮領域は3Mのグレード15アクリル酸感圧接着剤などの接着剤によりガスケットに結着され、一切の介在流を阻止する側部で完全に境界付けられた試験領域を生成する。各開口内へのサンプルの唯一の導入手段は、頂部、即ち薄膜層側（例えば、図10(A)参照）を介してのものである。メンブレンおよびガスケットの両者を油圧プレスの2個のプラテン間に置くことによりメンブレンはガスケット内に打ち出されるが、この油圧プレスはメンブレンの一部をガスケット開口内に押圧すると共に開口の外側の材料を圧縮して変形し、従って、圧縮領域におけるその厚さは80%乃至95%に減少される（図8(B)参照）。

打ち出された材料はダイスにより切断されて圧縮領域は除去され（印刷プレスでラベルを形成する工程に類似しており、図17乃至図19を参照）、各試験領域間の交差運送の可能性は一切排除される。この実施例においては、試験領域の各々は小寸のリング状接着剤によってのみ装置に保持されており、打ち出されも

しくは圧縮された材料の大部分は除去されている。接着剤はガスケット部材に密着するが、ガスケット部材中にはダイスにより切断されたマトリクス挿入物が挿入

されることにより試験領域間の体液の流出が防止される。

微量滴定領域を生成すべく、第2の方法が使用され得る。図8(A)および(B)に示されたこの方法もまた、ラベルを生成する概念に類似している。個々の微量滴定領域は視認用窓に取付けられ、もしくは、ガasket内に捕捉される。即ち、試験領域が望まれる領域における非孔性要素には接着剤が塗付される。而して、非孔性部材に視認用窓が打抜かれ、環状の接着剤リングが残される。その部分には1枚のメンブレンが貼着されると共に接着剤リングにおいて非孔性部材に積層される。次に、視認用窓の回りにおいて接着剤リングよりも僅かに大きな直径でメンブレンがダイにより切断される。取付けられなかったメンブレンは剥がされ、視認用窓において非孔性部材に取付けられた試験領域が残される(図20参照)。

サンプルはガasket層の開口を介して微量滴定領域に進入し得るが、これは、別層に形成された毛細管通路により供給される。代わりに、単一材料片としてガasketおよび毛細管を鑄造しても良い。毛細管チャネルの底部には湿潤剤を塗付し、サンプルが通り得る吸収材料の存在無しで血液流を促進しても良い。高分子量の高分子オイルも湿潤剤として機能する。好適な材料はジメチルシロキサン・エチレンオキッドであり、合衆国化学技術のパート番号はPS013である。また、BSI社のPhotoliak(登録商標)親水性表面処理剤であるパターン化親水性印刷インク、または、CYREX射出成形部品を用いることにより、同一の効果が達成される。細片の前面層および背面層に対して使用されたフィルム材料は、ガasket-毛細管構造のいずれかの側に積層される。湿潤剤は、エアブラシもしくはナイロンブラシ塗付器のいずれかによりチャネルに注入してから加熱ランプにより乾燥され得る。両方法ともに等しく満足し得るものである。

マトリクスに対する分離試薬の含浸は、試験試薬の含浸より以前、含浸中もしくはその後に行われる。全血を赤血球と清澄体液に分離するマトリクスの性能を

強化すべく、特定の化合物が選択される。上記で論じた如く、好適なマトリクス材料はGelman, Pall HemadyneもしくはAbblstromセルロースおよびガラス材料である。

リカーゼ、アルコール酸化酵素、アルデヒド酸化酵素、もしくは、グリセロール酸化酵素。本明細書中における例および好適実施例ではグルコース酸化酵素を系統的表示しているが、他の酸化酵素を活用するために必要な系統変更は当業者自明であろう。Gelman, Pall Hemadyne又はAbblstromの透過用ガラス繊維マトリクスから作成された微孔性メンブレン(ポリエーテルスルホン)上に被覆されたときに満足し得る色生成を与える化学指示薬は次のものから選択しても良い: 3,3'-ジメチル安息香酸(DMAB)と組み合わせられた3'-メチル-2'-ベンゾチアゾリノン・ヒドラゾン・ヒドラクロライド(MBTH)、3,5-ジクロロ-2'-ヒドロキシベンゼン-スルホン酸(DCHBS)と組み合わせられたMBTH; 4-アミノアンチピレン(4-AAP)(於: 4mg/ml)および5-0-1-(p-スルフォフェニル)-2'-ピラゾリン-3-カルボン酸(OPSP); 4-AAP(於: 4mg/ml)および8-(m-トイル)-ジエタノールアミン(NDA); 2',2'-アジノジ(3-エチルベンズチアゾリノン)スルホン酸(ABTS); 4-AAP(於: 4mg/ml)および4-メトキシナフトール; ピロガロールレッド(PGR); プロモピロガロールレッド(BPR); アシッドグリーン25(AG); MBTHおよび8-アニリノ-1-ナフタレンスルホン酸塩(ANS); または、N-(3-スルフォプロピル)アニリンおよびMBTH; または、種々の分析対象成分に対する他の公知の従来の染料系。Kiser et alに対する米国特許第5,306,623号は、多くの有用な染料系の有効な濃度を開示している。

好適な染料系はMBTHのスルホン化形態であり、即ち、3'-メチル-6-(Mスルホン酸)-ベンゾチアゾリノン-(2')-ヒドラゾン(MBTH-S)であり、Mは、ナトリウム、カリウム、アンモニウムもしくは他の等価イオンであるが、ナトリウムが好適

である。Kiserに対する米国特許第4,101,381号にはMBTHをスルホン化してMBTH-Sを形成することが開示されている。DMAB、ANSもしくはN-(3-スルフォプロピル)アニリンとの染料対として形成されたMBTH-Sは、安定した着色終点を短時間内に与える指示薬系を提供する。この染料系により、計器もしくは複雑な時的シーケンスを使用せずに信頼性を以て視認読取りが可能とされる。

MBTH-DMABなどの特定の指示薬は更なる時間に互い変色を継続し、即ち、反応は相応の時間間隔内に安定な終点に到達しない。斯かる指示薬染料系の使用が望まれる場合は、試験細片を湿潤して反応が開始された後の特定時点において所望

マトリクス内に含まれる分離試薬は次のものから選択され得る: ポリビニルスルホン酸(PVSA)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリスチレンスルホン酸(PSSA)、(Klucel(登録商標)として市販されている)ヒドロキシセルロース、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリアクリル酸(PAA)、水溶性塩、クエン酸塩、ギ酸塩、硫酸塩、アミノ酸、キトサン(アミノ糖)、クエン酸、フィチン酸、および、リンゴ酸。これらの材料はシリカもしくは粘度と組合せて拡張され得る。化学成分は、全血を赤血球と比較的清澄体液とに分離するのを助ける同等の材料を含み得る。

血液内の多くの分析対象成分は狭い範囲内に存在する。全血の任意の成分に対する最大の標準範囲は全血内の赤血球の割合、即ちヘマトクリット値である。健康な人間は35乃至55のヘマトクリット比率を有し得る。高所にいる場合の人間、および、新生児は、例えば60以上の高いヘマトクリット値を有することもある。疾病を患っている人間は30以下のヘマトクリット値レベルを体験することもある。60のヘマトクリット値を有する人間は、注入された血液サンプル内にグルコースなどの水溶性分析対象成分が40%だけ配分されている。30のヘマトクリット値を有する血液サンプルの70%は液体の割合である。当業者であれば、この可変成分が全血試験結果に対して大きな影響を与えることを理解し得よう。(多くの病院および臨床検査室は血清分析対象成分のレベルに依りこの干渉を排除している。)本発明により記述された血液分離装置および方法は、反応領域から赤血球を除去することにより血清系の仮想生成を可能としている。装置の活性領域に対し、装置の形態が保証する処の適切な体液が供給される限り、装置の活性領域から排除された付加的な清澄体液および赤血球は反応に影響を与えない。また、殆どの装置の全体的性能に対して顕著な影響を与えるヘマトクリット効果は、本発

明の実施により実質的に排除される。

指示試薬混合物は、分析対象成分の存在を検出し得ねばならない。一般的には、分析対象成分は特定の酸化酵素と反応して過酸化水素を発生する。この強度の酸化性物質は、存在する指示薬と反応し、着色された最終生成物を生成する。酸化酵素は、次のものである: グルコース酸化酵素、コレステロール酸化酵素、ウ

の読取りを行うことが重要である。Phillips et alに対する米国特許第5,049,487号は言及したことにより本明細書中に援用するが、マトリクスの反射率の変化を、マトリクスがサンプルにより湿潤されたことの徴候として利用することを記述している。本発明においては、計器の設計仕様は2個の接点を取入れているが、これらは試薬により含浸された試験用パッドと接触するものである。試験用パッドが血液の塗付もしくは試験用サンプルにより湿潤されたとき、回路が形成されて計時が開始される。計器は次に、計器内のアルゴリズムにより必要とされる適切な時点で読取りを行い得る。代わりに、サンプルが塗付される領域内の試験マトリクス上の指もしくはピペット等の対象物を計器内センサが検出することも可能である。この場合の計時は、対象物検出の時点でもしくは直後に開始され得る。

これらの試みのいずれかにより、染料系の示度が時間依存性を以て測定されねばならない場合において簡素で低コストな計器設計仕様が可能となる。

Yeにより米国特許第5,453,360号で記述されたMBTH-ANS系は本発明の方法および装置において使用され得る。但し、両方の成分は約4.0の酸性pHを必要とし、これは酵素の活性を増大すると共に、化学系において必要とされるよりも高レベルの酸化酵素もしくは過酸化酵素の使用を必要とする。従って、中性pH付近の系が更に好適である。この点、上記で言及したMBTH-S染料系は約pH6にて存在し得ると共に、系統化が容易であり且つ酵素活性を増大するという利点を有している。

従って、MBTH-SおよびANSを使用することにより、pH6で存在する染料対を使用し得るが、これは上記染料対の乾燥化学物質系の使用を許容するpHである。MBTH-SおよびN-(3-スルフォプロピル)アニリンの系統化は、本発明の装置および方法における指示染料系に対する別の好適実施例であることが見出されている。それは安定な終点を示す化学物質を生み出すが、これは、水溶性であると共にメンブレンマトリクスに注入且つ乾燥されたときに経時的に昇華しないものである。ANSと対とされたMBTH-Sによれば、約580乃至650nmの領域においてフラットなスペクトル吸収が見られる。ANSと対とされたMBTH-Sは、良好なスペクトル吸収を示す

と共に、水溶性であり且つ乾燥化学物質の貯蔵容器でも昇華することが無い。MBTH-SおよびANS染料対の好適な染料系は本発明の装置で使用され得る、と言うのも、本発明の装置および方法により提供された反応部位から赤血球が分離されるからである。而して、満足し得る580乃至650nmの範囲でスペクトル吸収を示す、微孔性のGelmanメンブレンまたは側方浸出AnislonもしくはPall材料を用いることにより、効率的な血液分離が生ずる(図27参照)。この範囲は、紫色ないし青色を生成する。全血色が装置の試験領域内に存在すると、この波長範囲の下限は計器読取り細片に対しては受入れられない。これらのシステムにおいて有用である張力調節剤、ヘマトクリット値調節化合物、バッファおよびキレートを使用することは当業界で公知である。当業者であれば、本明細書中で開示された構成要素および先行技術における構成要素に基づき、満足できる化学物質を系統化し得るであろう。

上記した各試薬は、計器もしくは視認による色比較のいずれかにより読取り可能な化学物質を生成する。Hochstrasserに対する米国特許第3,964,871号に記載された、バイナリ形式で読取り得る視認用細片を形成する為には、試験装置内に複数の試験領域を設計せねばならない。また、分析対象成分のスレッシュホルドレベルに化学物質が応じ得る様にするには、酸化防止剤を用いて視認用試験領域における反応が抑制もしくは阻止されるが、これにより、分析対象成分がその領域

における抑制化学物質よりも多量に存在するときのみ色が変化する。それらは非融合性反応に関与すると共に、先ず過酸化水素により消費される。もし酸化防止剤が反応により完全に消費されたならば、試験マトリクス内で染料指示薬が酸化されて色を呈する。Hochstrasserの米国特許第3,964,881号は、尿抑制試験細片の設計態様および実施に対する背景を提供する。Kiser et alの米国特許第5,306,623号は、これを血液試験に対して拡張している。使用され得る酸化防止剤としては、2,3,4-トリヒドロキシ安息香酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸、イソアスコルビン酸、3,4-ジヒドロキシケイ皮酸、3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド、没食子酸、および、5,6-ジアミノウラシルが挙げられる。本実施例において好適な酸化防止剤は、アスコルビン酸である。

計時される。毛細管を上昇移動する為に血液が要した時間は血液のヘマトクリット値を表しており、この情報は、ヘマトクリットレベルにより引き起こされた機器の反射率の変化を補正する為に用いられる。毛細管は2つの配置形状を有し得る：親水性湿潤剤が塗付された清浄チャネル、および、側方浸出性の孔性材料内に形成されたチャネルである。本発明の好適実施例の層には、3Mのグレード415の塩化アクリル接着剤などの接着剤が結着される。孔性の不活性材料のフリーラジカル含有量は低く、医学的装置において広く使用される。

本明細書中で開示された本発明の種々の特徴は、添付図面を参照すると最適に示されており、以下ではその説明を行う。

図1および図2は、全血を赤血球と比較的清澄体液とに分離する為に孔性マトリクス部材1を活用した本発明の装置を示している。マトリクス1は薄膜層側5および試験側7を有すると共に、開口21を含むホルダ19に取付けられている。上記マトリクスは好適には本来的に親水性材料であると共に、分離試薬により選択的に含浸もしくは被覆され、血液分離を促進かつ最大化している。全血のサンプル

は、開口21を介してマトリクス1の薄膜層側5に塗付される。マトリクスの薄膜層特性、親水性質および分離試薬の組合せにより、薄膜層側5の表面上における赤血球の遮断が行われる一方、分析対象成分を含む清澄体液は薄膜層を介してマトリクス1および試験側7へと流れる。マトリクスには、指示試薬と共に、酵素、ヘマトクリット調節剤、バッファ、酸化防止剤およびキレートが存在するが、これらのものは全血内の分析対象成分のレベルを測定し得る試験装置を提供する上で有用なものである。当業界においては、従来から溶媒内の試薬混合物に系統化されてマトリクス1に塗付される種々の指示試薬が知られている。検出されるべき分析対象成分の各々に対する混合物は、同一のpH、溶媒および溶液の条件下で共存し得るグループに系統化される。各指示薬もしくは他の試薬の混合物は、マトリクス1の試験側7に塗付され且つ乾燥される。血液サンプルがマトリクス内に存在する試薬を湿潤したとき、マトリクスの試験側の指示薬は変色し、血液内の例えばグルコースなどの分析対象成分の所望の示度を提供する。

図3(A)に示される如く、ユーザの指もしくはアプリケーションタからの血液もしくは

マルチ領域試験システムは、種々の指示試薬テクノロジーを使用し得る：

上述の如き複数領域式で計器無し試験形態で使用され得る、スレッシュホルド読取りを提供する指示染料および酸化防止剤系：

反応により消費される指示染料、即ち、少ない染料を有する試験領域よりも多い染料を有する試験領域が高濃度の分析対象成分で変化する；

分析対象成分の濃度に比例して生成され、色整合システムもしくは計器と組み合わせられて使用され得る指示染料。

本発明においては、下記の化学系に基づいて3つのレベルのサンプル装置が使用され得る。

試験領域	各試験領域において用いられる指示染料	指示染料+酸化防止剤	各試験領域に対して指示染料+濃度増大
低	色変色	染料+最小限の酸化防止剤	染料
中	色変色	染料+試験領域より多い酸化防止剤	染料+付加的染料
高	色整合	染料+中試験領域より多い酸化防止剤	染料+付加的染料+付加的染料

分離試薬、指示試薬、酸化酵素、過酸化酵素、ヘマトクリット値調節剤、緩衝剤、酸化防止剤およびキレート剤は、染料系と共にメンブレンマトリクスに含浸されるが、該メンブレンマトリクスは、ポリエーテルスルホン、ポリスルフォ

ン、ポリアミド、セルロースおよびガラス繊維もしくはPall Hemadyneから選択される。

試験結果の精度に影響を与えるヘマトクリットレベルの問題は、血液分離および微量滴定を良好に行わない試験装置に対しては相当の問題である。然るに、本発明で使用されるメンブレンは計器読取装置において使用され得るものであり、且つ、微量滴定形態無しで、所望を上回るヘマトクリット効果を有し得る。以下における本発明の実施例は、全血のヘマトクリット値変動を捕獲すべく使用され得るものである。機器は、アナログ信号/調整回路に接続された付加的な光源および受信器(センサ)と共に設計され得る。これらの付加的センサは、ひとつはチャネルの始めの部分に、もうひとつはチャネルの終端部分に置いて試験装置のチャネルを検査し得る様に実現される。全血は、反応領域から離間して注入される。試験装置は清浄な毛細管チャネルを有すると共に、全血の移動はセンサ間で

は他の体液30の滴は開口21を介して図2の装置に注入され、且つ、変色は試験機器72によりもしくは視認の色整合により試験側7上で読取られる。図3(A)は、試験機器72と組み合わせられて使用された図2の装置の典型的組合せ法を示している。図2の試験装置が試験機器72内に挿入されたとき、関連する必要情報は、図1および図2に示された機器読取可能照合コード61または図3(B)で101で示された機械的ノッチパターンもしくは磁気的パターンを介して試験機器72に通信され得る。上記コードもしくはパターンに含まれた情報は、校正データ、計時シーケンス、もしくは他の情報であり、機器による試験細片の読取りの精度を保証するものである。試験機器72内における回路は、注入滴30からの血液もしくは清澄体液がマトリクス1を湿潤したときに完成され、接点70, 71を相互に接続すると共に、機器の試験シーケンスもしくは照合コード61もしくはパターン101により指示された試験シーケンスを開始する。

図4および図5は、本質的に図1および図2と同様であるが、マトリクス1内の複数の反応領域もしくは区域、ホルダ19内の複数の血液注入開口21、および、支持部材19内の複数の視認用開口11を有する装置を示している。マトリクス1は薄膜層側5および試験側7を有すると共に、適切な指示試薬により含浸されている。マトリクス1は、接着剤によりホルダ19に取付けられ得る。ホルダ19、マトリクス1および支持部材19は積層され、図5に示された装置を形成する。血液サンプルはホルダ19内の開口21を介してマトリクス1の薄膜層側5に塗付され、支持部材19の視認用開口11を介してマトリクス1の試験側7上の変色が観察される。図39および図40は同様の装置を示すが、個々の別体のマトリクス部材を各試験領域もしくは開口群に対して備えている。この実施例における薄膜層側5は各別体のマトリクス要素の頂部および両側部を含み、マトリクス要素内に赤血球が進入するのを防止可能としている。

指示薬の示度を視認読取りもしくは計器測定すべく、部材が開口を必要とする本発明の全ての実施例においては、それらが視認可能もしくは透明な開口を意図していることは理解されよう。従って、斯かる部材は物理的な開口もしくは孔を有さない中空板材であっても良いが、少なくとも指示薬の示度に対して適切な試

試験部位においては透明もしくは十分に透視でき、透視できなくとも部分的に透明であり、指示薬に対する視認もしくは計器のアクセスを提供するものとする。斯かる部材はまた、開口を有するアルミニウム箔などの不透明層、開口を備えた透明プラスチック膜、および、中実部材であり乍ら不透明層における開口を介して視認アクセスを提供する透明プラスチック膜、から成る複合積層物も可能である。

図6および図7は、本質的に図4および図5と同様であり乍ら装置の内部に血液サンプルを配分する血液供給システムを有する装置を示している。この血液供給システムは、開口621を含むガスケット層13を備えるが、これは、開口621の上方でリザーバを形成するノッチ33と連通する毛細管通路25を含むチャネル層23と積層されている。血液は、カバー部材31内のサンプル受容開口29を介して装置

に付与される。血液は毛細管通路25を介して移動するが、その底部に付与された湿潤剤によりその流れは促進され得る。毛細管通路25はチャネル層23の切欠24により通気されるが、この切欠24はガスケット層13の通気口22と連通している。血液はチャネル層23でリザーバを形成しているノッチ33を満たすと共に、開口621を介してマトリクス1の薄膜層側5へと通過する。チャネル層23およびガスケット層13は湿潤剤により被覆されることによりチャネルを介しての血液流を促進することも可能であり、または、硫酸化プラスチックなどの本来的に親水性のプラスチックともされ得る。血液は、薄膜層側5を介してマトリクス1の試験側7へ通過せしめられる比較的清澄体液と、薄膜層側5の表面上に保持される赤血球とに分離される。マトリクス1の試験側7内の指示薬内に形成された色は支持部材19内の開口11を介して視認される。図6および図7の装置は、カバー部材31、チャネル層23、ガスケット層13、マトリクス1および支持部材19を積層して構成され、一体的な装置を形成している。各層の間には適切な接着剤を使用し、図7の一体的な装置を形成する上で各層の接着剤を提供すると共に、複数の試験領域の相互に対する適切なシールを提供し、且つ、開口29からの血液サンプルをマトリクス1の薄膜層側5へ流すべく毛細管通路25、ノッチ33、開口621により画成された境界付き通路を提供し、更に、ひとつの試験領域から他の試験領域への体液の流れを一切阻止している。この様に開口11および支持部材19により画成された個々

分的に圧縮されたマトリクス1は部材93から取り外されて図8(A)に示された如くホルダ9上に設置される。この実施例においては部分的に圧縮されたマトリクス1の突出する非圧縮部分は開口96内に挿入されて簡素な装置を提供するが、この装置上で、血液サンプルは開口96およびマトリクス1の薄膜層側5に塗付されてマトリクス1の試験側7で指示薬が読取りもしくは測定される。更に、図9の装置を作成する上では、適切な接着剤と共に適切な積層工程においてマトリクス1が部材

93とホルダ9との間に圧縮され得ることは明らかであり且つ理解される処である。斯かる工程においては、開口96は工具により一時的にブロックされ、積層および圧縮の間にマトリクス1が開口96内に突出するのが防止される。

図8(B)および図9に示された装置の重要な側面は、開口91が所定の容量規模を有すべく配備されることである。この容量的開口は、指示薬を含むマトリクス1の突出部分により実質的に満たされる。これにより、この配置形状は容量的開口91内に位置せしめられて突出されたマトリクス1内の所定量の指示薬に対して所定体積の微量滴定チャンバを提供するという容量的開口91内の特定の既知の所定容積を提供する。従って、指示薬による通常の色示度に加え、この装置は、容量的開口91を満たす既知容積の体液と、容量的開口91内に存在する所定の量もしくは濃度の指示薬もしくは他の試薬とに対し、滴定に基づく特定の濃度表示を提供し得る。

上述の如く、図9の装置もしくは図8(A)の装置に注入された血液サンプルは、容量的開口91もしくは容量的開口96内に存在するマトリクス1の薄膜層側5に対して塗付され、これにより、赤血球もしくは他の固形分は薄膜層側5により通過を遮断され、血液流体は薄膜層側5を介してマトリクス1の試験側7に通過せしめられる。

図10(A)および10(B)は本質的に図8(B)および図9と同様の装置を示しているが、複数のマトリクス1の部分がその中に突出する複数の容量的開口91を有している。図10(A)および10(B)の装置の構造および用法は、複数の試験領域が配備されていることを除いて図8(B)および図9の装置と同様である。図11は代替的な配置形状を示しており、容量的開口91内に突出するマトリクス1の部

の試験領域の各々は、マトリクス1の試験側7の対応領域内に存在する指示薬に依り観察され得る。夫々の試験領域の各々において、別個の指示薬を含むことが望ましいこともある。代替的に、マトリクス1の文に沿って指示薬の濃度を漸進的に変化させ、これにより、開口11内の変色が所定の血液サンプルに対して漸進的に変化するることにより、存在する単一のものもしくは複数の指示薬からの所望の読取りもしくは測定を行うことが望ましいこともある。

図8(A)、図8(B)および図9は、本発明の別の側面を構成する装置を示している。この側面においては、実質的に非圧縮性の部材93には、所定の容量規模を有

する開口91が配備される。図1に示された薄膜層側5および試験側7を有するマトリクス部材1は非圧縮性部材93に対して押圧されるが、これは、図8(B)に示された如く、マトリクス1の一部が開口91内に突出もしくは延出すると共に、マトリクス1の残りの部分が圧縮されて薄層となる如くに行われる。図示を目的として、図8(B)は部分的に圧縮されたマトリクス部材1を部材93から離間して示している。但し、マトリクス部材1が部材93および開口91内に一旦圧縮されたなら、それは部材93から離間される必要は無いが、ホルダ9上に直接的に位置決めして図9に示された一体的な装置に備着させても良い。この装置において部材93の開口91内に突出するマトリクス1の薄膜層側5は開口91内の血液サンプルの塗付に対して露出されたままであり、マトリクス1の試験側7は開口96およびホルダ9を介して読取りもしくは測定に対して視認可能である。更に、この装置においてマトリクス1の向きを反転することにより、マトリクス1の試験側7が部材93に対して圧縮されて開口91内に突出すると共にマトリクス1の薄膜層側5をホルダ9に接触すべく残し得ることも理解されよう。斯かる反転配置形状においては、血液サンプルが開口96を介してマトリクス1の薄膜層側5に塗付され、次にマトリクス1の試験側7の読取りもしくは測定が開口91を介して実行され得る。図1、図2および図3に示された如く、図8(A)、8(B)および図9の装置は、上述のごとく試験機器の校正もしくは制御のための機械読取可能コード62を含み得る。

本発明のこの側面の別実施例は図8(A)に示されており、部材93に対してマトリクス部材1が圧縮されて開口91内へのマトリクス部材1の突出を形成した後、部

分は、容量的開口91の全容積に厳密に合致するのでは無く丸められ得ることを示している。容量的開口91内に突出するマトリクス1の部分が容量的開口91の利用可能容積を完全に満たすことは必要で無い。必要なことは、部材93に対して圧縮されたときに容量的開口91内に突出するマトリクス1の量もしくは部分が既知で

あると共に校正され、容量的開口91の所定容積および容量的開口91内に突出するマトリクス内に存在する所定量の指示薬もしくは試薬に対して正確な容量滴定試験が実行され得ることだけである。使用に際して容量的開口91は所定且つ既知容積の試験体液により満たされるが、これは、容量的開口91がマトリクス1の突出部分により完全に満たされているか否かに関わりが無い。

図12および図13の装置は本質的に図10(A)および10(B)の装置と同様であるが、図6および図7に示された装置に関して上述した如く、血液サンプルを内部的に種々の試験領域に配分する為の内部毛細管通路の付加的特徴を備えている。使用に際し、サンプルは開口29に進入すると共に、毛細管通路25、ノッチ33および開口621を介してマトリクス1の薄膜層側5に流れる。体液部分は薄膜層側5を介して試験側7および指示薬へと通過するが、これは開口11を介して読取られもしくは測定される。

図14、図15および図16は図12および図13の装置の改変例を示しており、試験部位のレイアウトは、毛細管25を介しての血液流が重力による流れにより促進可能とされる如きものである。この装置において、血液サンプルはカバー部材31の開口29を介して導入される。血液は毛細管通路25および開口33を介して流れ、部材35の開口内に位置せしめられたマトリクス1の突起部の薄膜層側5と接触し得る。組立られた図14の装置がその開口29を備えた縁部を頂部として位置せしめられたとき、毛細管通路25に沿うと共に開口33および通気口36を介した血液の流れを重力が促進することは理解し得よう。図16は、マトリクス部材1の突起部のレイアウトに対応すべく開口11が対応配置された支持部材19を示している。図37および図38は一側すなわち血液サンプルを注入する側にユーザ用説明を備えると共に、試験結果すなわちグルコース濃度のレベルの視認表示に対する他側上の表示を備えた同様の装置を示している。

図17、図18、図19および図20は、図1および図13の装置の変形例を示している。この配置形状においては図17に示された如くマトリクス1は部

材31に対して圧縮されており、これは、部材31から圧縮マトリクス1を取外した後、図18に示された如くマトリクス1の非圧縮部分に突出部を有する部分的に圧縮されたマトリクス1に帰着する。図19は、非圧縮部分の回りからマトリクス1の圧縮部分の殆どを取外して要素17を残した後のマトリクス1の残存非圧縮部分を示しており、この要素17は、その基部の回りに圧縮マトリクス1の小さな境界を有するマトリクス1の非圧縮形状である。これらの要素は次に、図10(A)に示された如き容積的開口91などの適切な開口内に組み付けられる。図20に示された如く、マトリクス要素17は、それらが部材35の開口内に嵌合されると共に各マトリクス要素の基部の境界の回りの接着剤によりシールされる如く組付けられる。このタイプの装置は図12、図13および図14の装置に関して上述した如く組立てて使用することが可能である。

図21および図22は本発明の別の側面を示しており、オフセット配置形状を有する装置において孔性マトリクスが利用されている。この装置はマトリクス部材を介して体液サンプルを側方移動させ、指示薬の読取りもしくは測定に関して一定の利点を提供している。図21に示された如く、ホルダ49は開口21を含み、マトリクス40はホルダ49と支持部材19との間に位置せしめられ、且つ、支持部材19は、ホルダ49の開口21から所定距離だけ側方にオフセットされた開口11を含んでいる。この装置でマトリクス40は、開口21に対応する初期領域47と開口11に対応する試験領域45とを有している。サンプル体液は、開口21を介してマトリクス40の初期領域47に導入され、側方に向けてマトリクス40を介して試験領域45へ通過し指示薬と反応するが、これは開口11を介して読取りもしくは測定され得る。マトリクス40は孔を含む孔性マトリクスであるが、これらの孔は、マトリクス40の初期領域47と試験領域45との間に側方距離においては固形分の通過を遮断し乍らも、初期領域47から試験領域45への体液の通過を許容し得るものである。この装置において、マトリクス材料40は初期領域47から試験領域45への側方距離に互り赤血球などの固形分を分離し、従って、開口11を介して見たときに試験領域45

を備えている。

図31および図32は本発明の装置の別の側面を示しており、絞り流通路を介した初期流速を測定することにより体液中の分析対象成分の分析を可能としている。この装置において部材323は、第1開口322、第2開口366、および、該第1開口および第2開口と連通する絞り流通路325を含み、これにより、第1開口322内に導入された体液サンプルは通路325を介しての毛細管作用により開口366に流れる。この装置は更に、開口322に対応する開口321を有するカバー層331を備えている。この装置は更に、開口366に対応する開口311を有する透明な支持部材319を備え、この開口366は選択的にマトリクス部材1を圧縮挿入もしくは予成形して嵌装し得るものである。この装置において支持部材319は透明であることから、開口322から通路325を介した開口366への体液の流れは観察され得ると共に検出器64により測定され得る。検出器64は、開口322から通路325を介した体液の流れの速度を測定し得るものである。体液の流れは体液内の分析対象成分の公知の濃度と相関され得ることから、既知の分析対象成分に対する既知の体液の初期流速を測定することにより、試験中の体液内の分析対象成分の濃度が与えられる。体液が開口366に到達して適切な指示試薬を含むマトリクス1内に流れ込むと、典型的な反応が生じ、指示薬の示度は開口311および支持部材319を介して観測もしくは測定され得る。この配置形状は幾つかの独特の利点を呈する。まず、サンプルは読取り領域から離れた試験細片に塗布されることから、もし複数の患者と共に計器が使用されたとしても生体に危険を及ぼす露出が制限され得る。毛細管を介した移動速度は血液サンプルのヘマトクリット値に対応する。血液がチャネル内のひとつの点から他の点へ移動する遅延を計算することにより、ヘマトクリット値が決定され得る。もし適切であれば、試験結果に対してはヘマトクリット値補正係数を適用し、全体的なシステム性能を改善する。

図33は図31および図32に図示かつ記述された装置の変形例を示している。

この装置において通路325は、通路325の形状に対応する部分67であるマトリクス1の一部を含んでいる。この装置の配置形状においては、開口322から開口366へ

内に存在する指示薬は、マトリクス40の試験領域45内の指示試薬により与えられる示度を妨げ得る固形分もしくは赤血球から実質的に解放される。

図23および図24は図21および図22に類似した装置を示しており、マトリクス部材40は部材93に対して圧縮されることにより、マトリクス部材40の一部が部材93の表面に対して圧縮されると共にマトリクス部材40の一部は部材93の開口91内に突出している。この配置形状は図8(B)および図9に関して上述したものと類似しているが、但し、この配置形状において開口91は長寸化されてマトリクス40の非圧縮部分の長寸突出部を提供することにより、ホルダ49内の開口21から支持部材19内の開口11のオフセット箇所へと延伸するマトリクス40の非圧縮部分を提供している。故に図24は、ホルダ49と支持部材19との間に位置せしめられた部材93およびマトリクス40を備えるべく組立てられた装置を示している。この装置において体液サンプルは開口21を介して導入され、マトリクス40の初期領域47を介して通過すると共にマトリクス40を介し、開口11と対応して位置せしめられた試験領域45に向けて側方に流れる。上述の如く初期領域47と試験領域45との間の側方距離におけるマトリクス40の孔性特徴は、赤血球などの固形分の通過を遮断すると共に、試験領域45内に存在する指示薬と反応すべく体液が試験領域45へと通過するのを許容し、その示度は次に開口11を介して視認され得る。

図25および図26の装置は本質的に図21および図22に図示かつ記述された装置と同様であるが、複数の反応領域を有している。或いは、その配置形状は類似している、と言うのも、開口21は初期領域47に対応すると共に開口11はマトリクス40の試験領域45に対応しているからである。図25および図26の装置の機能は図21および図22の装置と同様であるが、複数の領域に基づいている。

図27の装置は、複数の試験領域の配置形状を除き、本質的に図23および図24に図示かつ記述された装置と同様である。同様に、図28および図29の装置は図25および図26の装置に対応するが、図6および図7に関して上述した如き内部毛細管通路による配分システムを更に取入れている。同様に、図30は

図27の装置を示しているが、体液に対する内部毛細管通路による配分システム

の体液の流速は、それがマトリクス67から開口366へと流れるときに透明部材319を介して観測かつ測定される。図31および図32の装置と同様に、マトリクス67を含む通路325を介しての特定の体液の初期流速は、問題となる分析対象成分の既知の濃度に対する同様の装置を介した体液の流れと相関される。

図34、図35および図36は、図10(A)および図20に図示かつ記述された装置と類似する装置を示している。体液の内部配分に対する通路はカバー部材31の底部側に含まれており、チャネル340は開口29および開口91および部材93と連通している。この装置において体液サンプルはカバー部材31内の開口29に導入すると共に(図36におけるカバー部材31の底面図に示された)チャネル340を介して側方に流れて開口91および部材93の各々に至り、其処で体液はマトリクス要素37の各々に接触する。体液は薄膜層65を介して流れると共に、指示試薬を含むマトリクス要素37内に流れ込む。従って、指示薬の示度は、支持部材19内の開口11を介して視認かつ測定され得る。

概略的には、図1および図2に示された如きマトリクス部材1は約3ミル乃至7ミルの厚さ(1ミル=0.001インチ=0.0254mm)範囲に在る。殆どの試験装置において、厚さは約4ミル乃至5ミルが好適である。マトリクス1の薄膜層65上において、赤血球の通過を遮断し得る薄膜層の厚さは約0.5ミル以下である。図1および図2の49の如きホルダ部材は一般的にポリマ細片であり、殆どの用途において約5ミル乃至約12ミルの厚さを有し、且つ、使用されたポリマ細片のタイプに依ってはホルダ部材に対して約7乃至8ミルの厚さが好適である。図4における19などの支持部材もまた約5ミル乃至約12ミルの厚さを有し得るものであり、且つ、支持部材がポリマ製であるときには約1ミル乃至8ミルの厚さが好適である。上記支持部材はまた、アルミニウム箔等の金属箔で作成し得るが、その場合には支持部材は約1ミル乃至3ミルの厚さを有し得る。支持部材が金属箔であるとき、それは、

金属箔の開口が適切に位置せしめられた箇所まで透明プラスチック膜と積層されると共に、透明膜は、透明ポリマ膜が指示試薬を含むマトリクス部材を汚染から保護し得る箇所まで殆どマトリクス部材との間に積層されることは明らかである。更

に、開口が単に視覚的に透明な領域でなく、むしろ、支持部材は透明ポリマ細片とし、マトリクス部材上の指示薬の示度の読取りもしくは測定を許容しても良いことは理解される。

本発明の装置で、マトリクス材料が圧縮挿入される固定容積の開口を提供する93、13および35などの一定の部材は、一般的には4ミル乃至12ミルの範囲の厚さであり、好適には約4ミル乃至5ミルの厚さである。固定的な容積規模の開口を提供するこれらの部材が好適には射出成形材料であることも理解されようが、所望の容積の開口を打抜きもしくはダイス切削し得る十分に堅固な非圧縮性のポリマ細片とすることも可能である。

当業者であれば、本発明に係る組立てられた細片装置の全体的厚さは所望の用途に依存して変更され得ることは理解されよう。組立てられた装置の全体的厚さは約1ミル乃至10ミルの範囲とされ得る。また、種々の層を積層することにより提供される強度に依り、薄手の層材料を使用して十分な強度が提供される。但し、本発明に係る試験細片装置の全体的厚さは、マトリクス部材の所要かつ所望の厚さにより決定し、色分離および十分な体積の吸収を提供する。これに加え、固定容積開口を提供する本発明の実施例は各層の厚さを定め、本発明の装置により可能とされた測定試験に対して所望の容積を有する容積的開口を提供している。

図8(A)、8(B)および9における如く、マトリクス部材が近接部材内に圧縮されると、約5ミル乃至約12ミルの厚さを有する典型的なマトリクス材料は、圧縮領域において約1ミル以下、典型的には約0.5ミル以下の厚さに圧縮される。同時に、容積的開口内に突出するマトリクス層の部分は、その完全な元の厚さもしくはその近傍の厚さにある。

図31乃至図33に係る装置の実施例においては、絞り流毛細管通路は典型的

には約5ミル乃至25ミルの長さである。通路の長さは、通路を通過する体液の初期流速を検出かつ測定すべく使用される光学検出器により決定されると共に、通路中で検出されつつある体液の流速および流動パターンにより決定される。典型的には、通路を通過する体液の初期流速を測定するには5ミル乃至10ミル長さの通路で十分である。ジメチルシリキサンエチレンオキシド湿潤剤により処理され

全ての試験サプライを完全に分離することが好都合である診療所もしくは訪問看護グループに対して極めて有用である。

分析対象成分を含む体液を側方移動すると共に固形分の側方移動を遮断する上で有用な材料の一例としては、米国、ペンシルバニア州、マウント・ホーリー・スプリングのAbelkrom Filtration Inc. から入手可能な製品番号1661もしくは1662である、特に、全血を赤血球と実質的に清澄された体液とに分離するセルロースおよびガラス繊維マトリクスの複合材料が挙げられる。別の例は、米国、ニューヨーク州、ニューヨーク、ポート・ワシントンのPall Gelman SciencesからのPall Hemadyneメンブレンである。全血はマトリクスに注入されてマトリクス材料内に側方に浸出する。サンプルが浸出するにつれ、赤血球はガラス繊維もしくは他のマトリクス繊維に付着すると共に、清澄体液は乾燥試験が存在する試験領域に向けて側方に移動する。試験領域内の試験は全血の清澄体液成分により再水和されてから、問題となるひとつ以上の分析対象成分の存在および濃度を表示し得る。マトリクス内に含浸された分離試験は赤血球の分離を補助すると共に、実質的清澄体液が試験領域内に浸出するのを促進する。この配置形状を上記の微量測定装置および方法と組合せると、正確な試験装置が生み出される。

以下に、本発明の装置の作成および使用方法の例を示す。

実施例--グルコース試験

実施例A：試験試薬

試薬1a 40mg MBTH-S

80mg DMAB

5mlのアセトニトリルおよび5mlの水

全ての固形分が溶解するまで攪拌する。

試薬2a 6ml 水

10mg EDTA ジナトリウム塩

200mg ポリペプチド、低粘度(σ)

0.668 g クエン酸ナトリウム

0.523 g ヘマトクリット値調節剤としてのクエン酸

たプラスチックチャネルとしては断面積は約5ミル乃至約10ミルであるべきことが分かっているが、約5ミル乃至約25ミルにも小さくできる。同様のサイズのチャネルは、プラスチックが本来的に親水性を有しているとすれば湿潤剤無しでプラスチック部材において有用である。毛細管通路に対するひとつの好適な材料は、米国、ニュージャージー州、ロッカウェイのサイロ工業(Cyrol Industries)からのCYREX (登録商標) 射出成形プラスチックである。付加的な湿潤剤としては、親水性印刷インクおよびBSI Photoflek (登録商標) 親水性表面処理剤が挙げられる。

当業者であれば、本明細書に含まれた教示を、種々の層に対する接着剤の塗付、種々の層の加熱接着を行う従来の積層技術、および、本明細書中に開示された装置の組立てに対する同様の技術と組合せることにより、本発明に係る装置の組立て方法は自明であろう。

本発明の装置は、好適な寸法および配置形状の試験細片に好適に作成され、視覚検査により個人使用され、または、試験細片により与えられた色示度もしくは他の表示を測定し得る機器もしくは計器に対して使用される。本発明の試験細片装置は個人使用の為にキット形状で提供することも好適であり、その場合にキットは、本発明に係る試験細片、殺菌アブリケータ、麻酔アブリケータ、個人の皮膚を穿刺して血液サンプルを用意する為の鋭利物、及び、皮膚の穿刺部位に対する包帯を含むものとなる。このキット形態で提供された場合はキットの利便性により、個人による適切かつ着実な使用が奨励かつ促進される。

而して、試験を行う為にはシステムもしくはキットは必要なサプライの全てを

含むのが望ましい。これは特に、その殆どが通常活動を行う糖尿病患者に対して好都合である。本発明は、それ自体がキット内に十分に収納される視認試験細片を記述している。個々にフویلで包装されると共に市販の使い捨ての穿刺装置と組み合わされた細片は、血液グルコース試験を行うに必要な最小限のサプライを提供する。キットは、試験領域を洗浄かつまたは麻痺させるべく予備包装されたペーパータオル、および、穿刺された部位を被覆する接着性包帯を選択的に含むでも良い。完全な試験キットを提供することは、個人、ならびに、患者毎に

0.2 M アコニット酸バッファ

3% 分離試薬としてのポリエチレングリコール(PEG)

0.5 % ポリクオート(Polyquart)、バインダ

2.0 ml 水溶された6重量%のGallrez AN-139 (GAF)

30 mg セイヨウワサビエルオキシダーゼ、100単位/mg、および、

3.0 グルコース酸化酵素、2000単位/ml

溶解するまで攪拌する。

試薬3a エタノールおよびアスコルビン酸を50:50としたpH4.0の酸化防止剤溶液、可変量。

実施例B：試験試薬

試薬1b 20ml 水

420 mg クエン酸(緩衝剤)。クエン酸のpHをNaOHにより4.25の値に

調節する。

16.7 mg EDTA

90 mg Gallrez S95 GAFから入手可能

250 mg クロテインSPA

20,500 単位 グルコース酸化酵素

16,200 単位 ベルオキシダーゼ

試薬2b 10 ml 水3体積部とイソプロピルアルコール7体積部との混合物

13 mg MBTH-S

40 mg ANS

試薬3b エタノールとアスコルビン酸の酸化防止剤溶液を可変量。

試験A

ポリエーテルスルホン・マトリクス

ポリエーテルスルホン・メンブレン片が試薬1aにより均一に被覆された；過剰物はすり取られ、材料は乾燥された。メンブレンは次に試薬2aにより同様の方法で被覆され、乾燥された。酸化防止剤溶液試薬3aが注入器を用いて可変濃度で試験領域に直接的に塗付された。メンブレンは次に図2に示された試験装置に組

Pall Hemadyaeメンブレン

試験B

セルロースおよびガラス繊維

セルロースおよびガラス繊維マトリクス片が試験1bにより別個に被覆され、乾燥された。それは次に試験2bにより別個に被覆され、乾燥された。酸化防止剤溶液試験3bが注入器を用いて可変温度で各試験領域に塗布された。メンブレンは次に図2-1に示された試験装置に組み立てられた。サンプル開口に対して全血が注入されると共にグルコースレベルが前方から採取された。

乾燥化学試薬系は、上述したメンブレンと共に多くの手法で使用され得る。この系は、複数の分析対象成分、または、同一の分析対象成分の種々の濃度に対する検知細片を開発すべく使用され得る。細片を計器とインタフェースすると共に試験装置および計器に対して新規なインタフェースシステムを提供することにより、付加的な改良が進められる。以下のシステムを試験装置に取り入れて校正情報および試験開始信号を提供することが可能である：

・細片上のバーコード

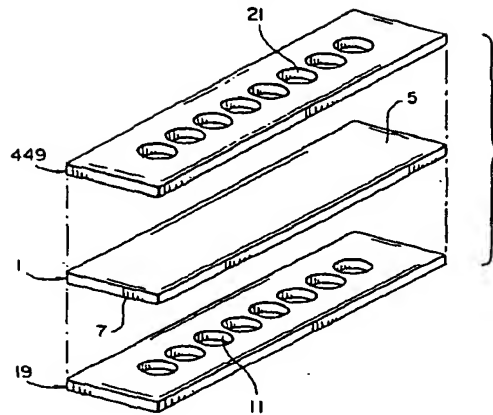
• 磁気細片

・計器内の接点もしくはリードスイッチとインタフェースしてバイナリ値、即ち、1は存在を表わし、0は非存在を表わす値を提供する、細片の握り部におけるノッチもしくは磁気印刷領域。従って、次の様に16通りの設定が細片にコード化される。

組	ノッチA	ノッチB	ノッチC	ノッチD
0	0	0	0	0
1	1	0	0	0
2	0	1	0	0
3	1	1	0	0
4	0	0	1	0
5	1	0	1	0
6	0	1	1	0
7	1	1	1	0
8	0	0	0	1
9	1	0	0	1
10	0	1	0	1
11	1	1	0	1
12	0	0	1	1
13	1	0	1	1
14	0	1	1	1
15	1	1	1	1

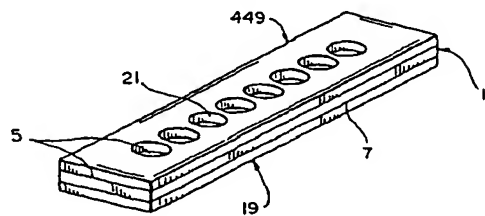
FIG. 3A and FIG. 3B are exploded perspective views of a multi-layered assembly. FIG. 3A shows a top layer (72) with a rectangular opening (21) and a central feature (70). A middle layer (49) is positioned below it, and a bottom layer (5) is at the base. A small circular component (30) is shown near the opening (21). FIG. 3B shows a similar assembly with a top layer (49) and a bottom layer (5). A small circular component (21) is shown near the opening (21). The labels 21, 49, 5, 70, 71, 72, and 101 are used to identify specific components and features.

【図4】



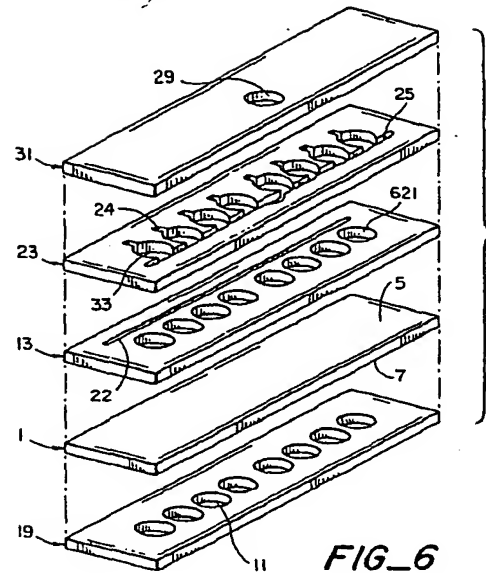
FIG_4

【図5】



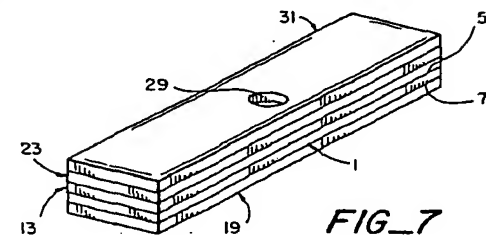
FIG_5

【図6】



FIG_6

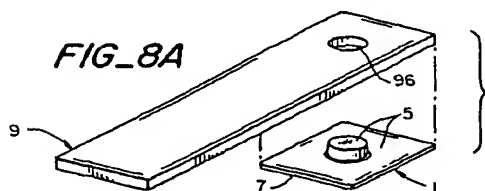
【図7】



FIG_7

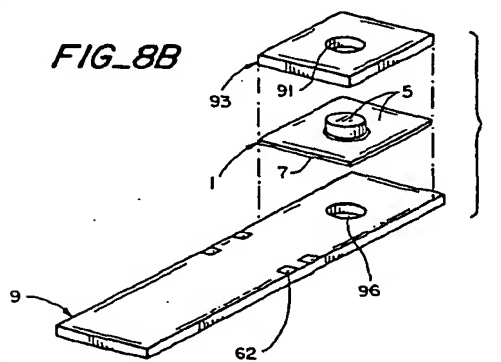
【図8】

FIG_8A

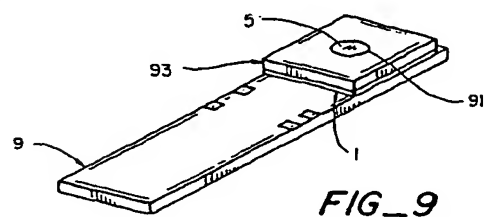


【図8B】

FIG_8B

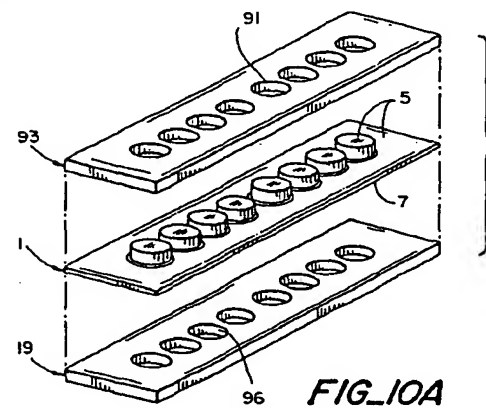


【図9】

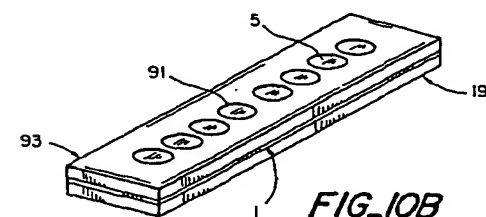


FIG_9

【図10】



FIG_10A



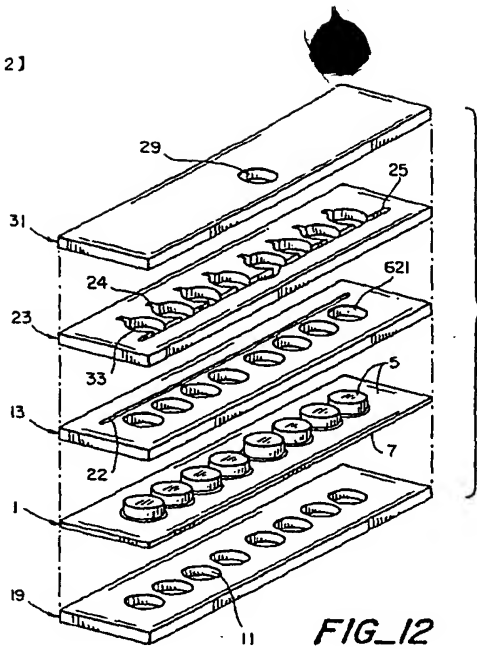
FIG_10B

【図11】



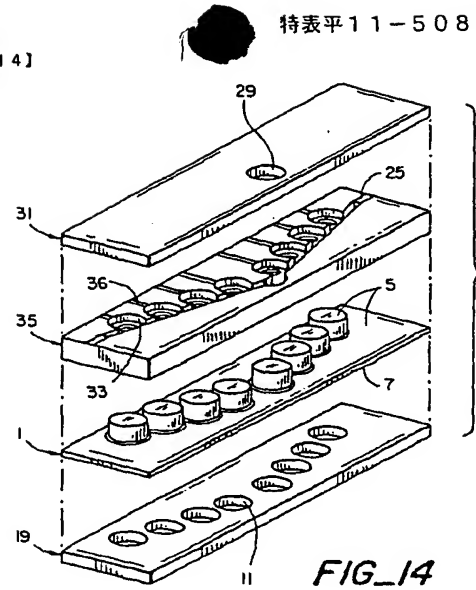
FIG_11

【図12】



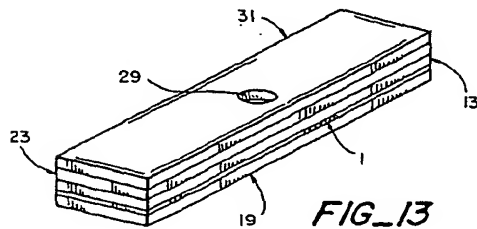
FIG_12

【図14】



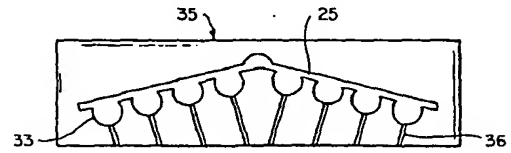
FIG_14

【図13】



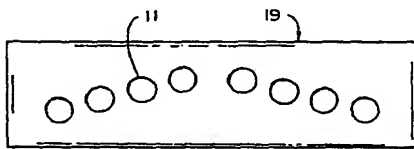
FIG_13

【図15】



FIG_15

【図16】



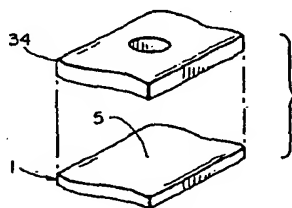
FIG_16

【図19】



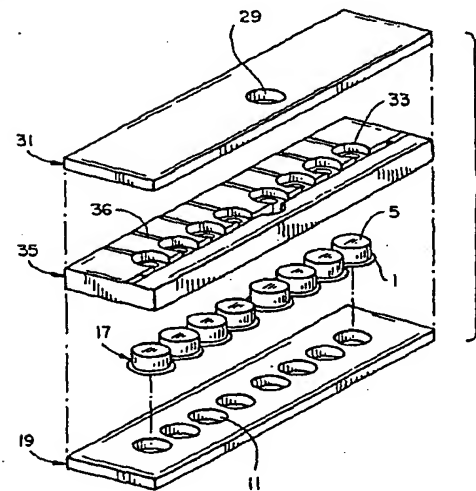
FIG_19

【図17】



FIG_17

【図20】



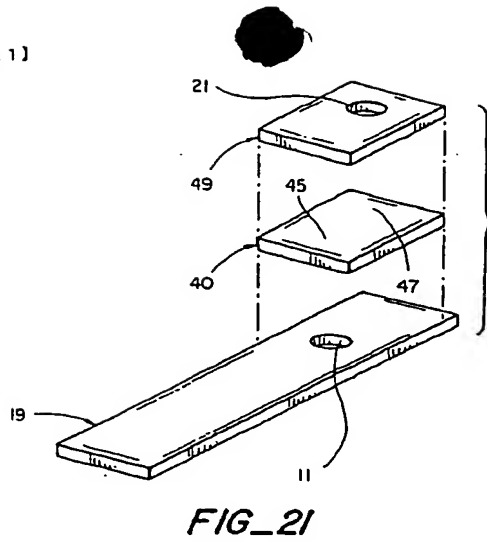
FIG_20

【図18】

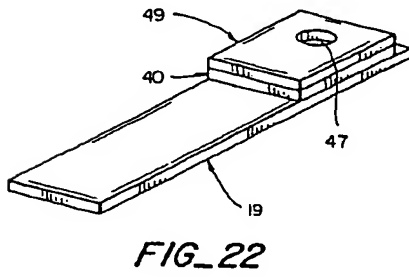


FIG_18

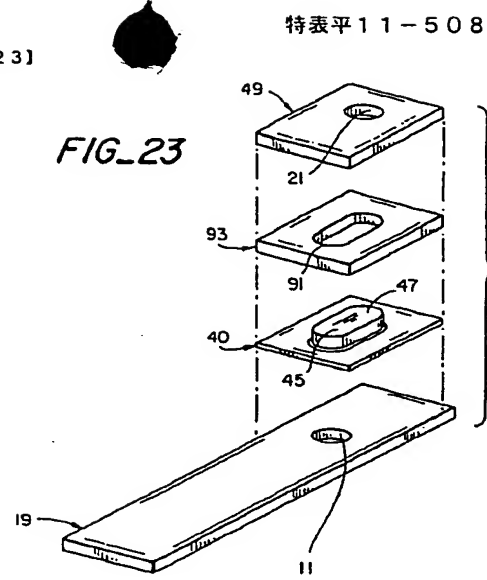
【図 21】



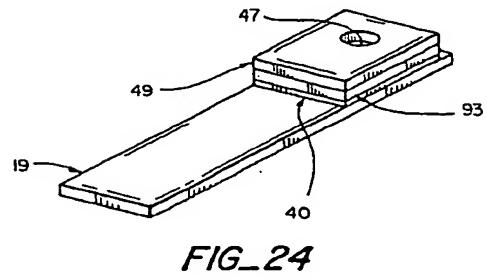
【図 22】



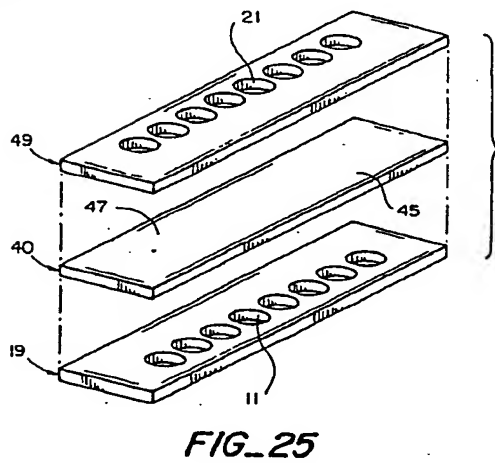
【図 23】



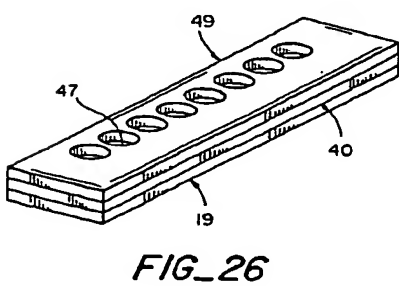
【図 24】



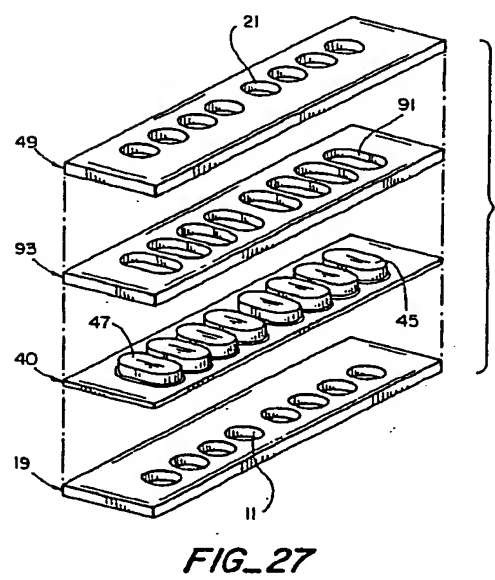
【図 25】



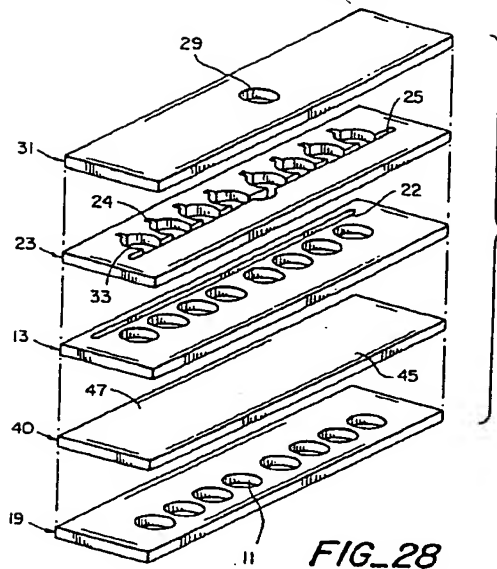
【図 26】



【図 27】

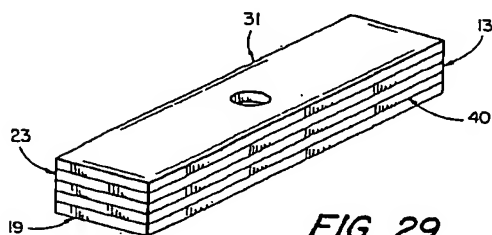


【図28】



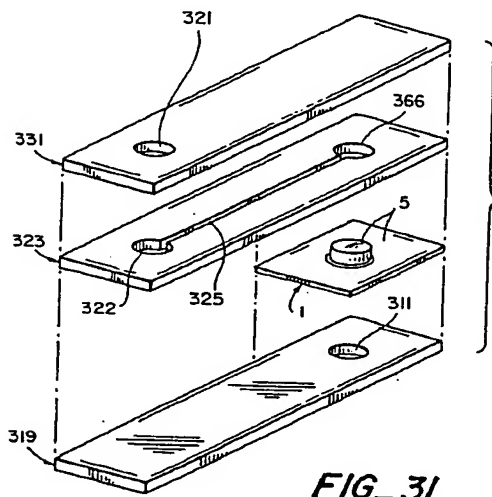
FIG_28

【図29】



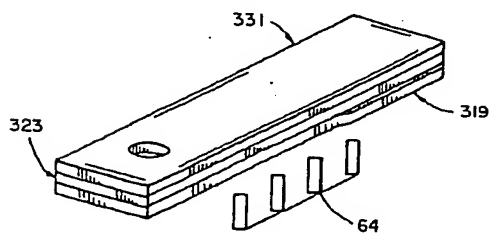
FIG_29

【図31】



FIG_31

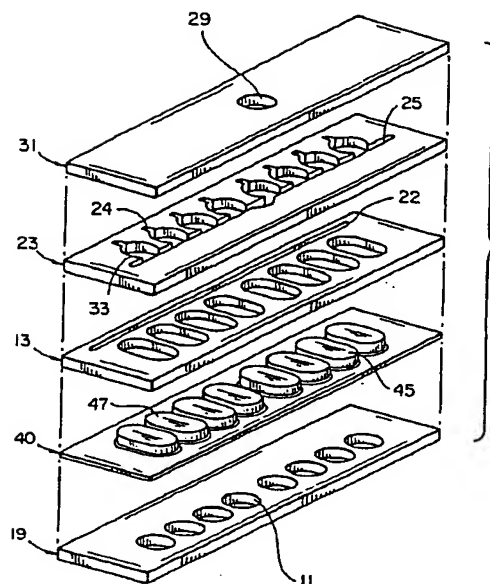
【図32】



FIG_32

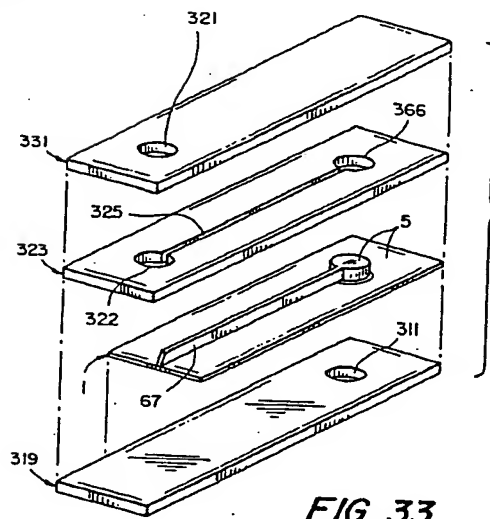
【図30】

特表平11-508693



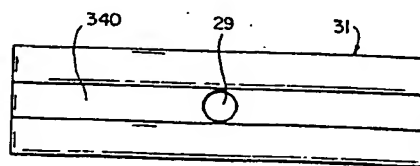
FIG_30

【図33】



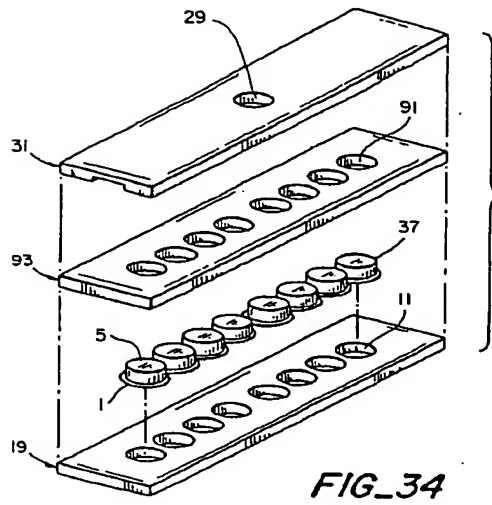
FIG_33

【図36】



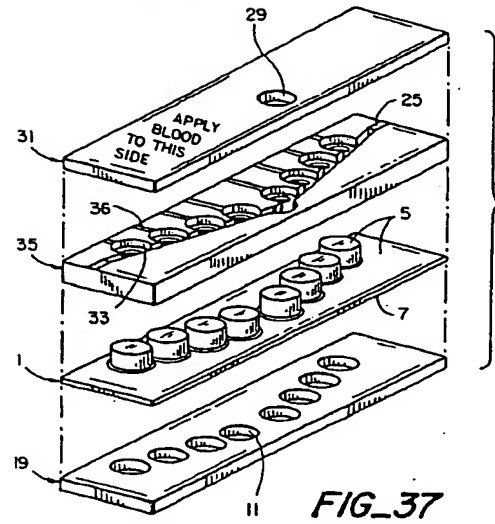
FIG_36

【図34】



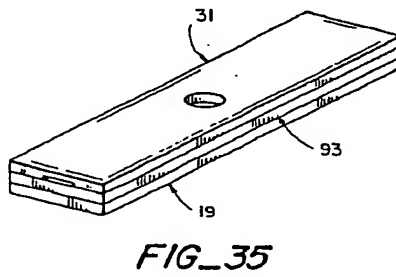
FIG_34

【図37】



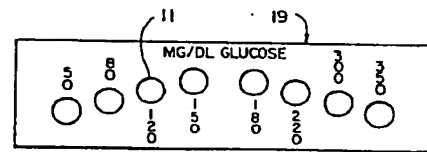
FIG_37

【図35】



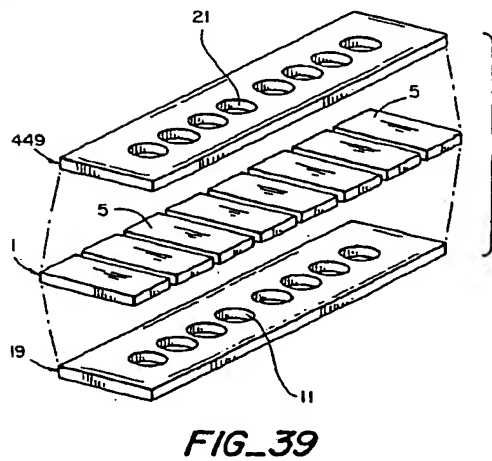
FIG_35

【図38】



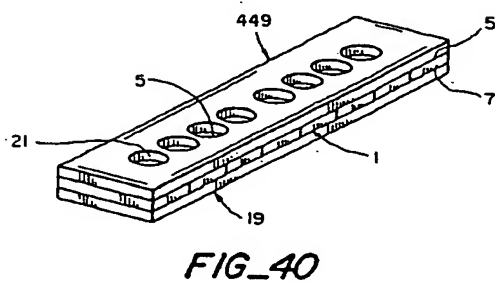
FIG_38

【図39】



FIG_39

【図40】



FIG_40

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, S D, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, G B, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, N Z, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN

(72) 発明者 ドレクスラー カレン アール
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
94022 ロスアルトス ヒルズ ラ クレ
スタ ドライヴ 12580

(72) 発明者 ウィルソン ジェームス エヌ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
94022 ロスアルトス ヒルズ ベントリ
ー コート 24045

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US97/05689

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : C12Q 1/00; G01N 33/48, 33/487, 33/49 US CL : 422/30, 61, 68.1; 435/4, 810, 970, 973, 975 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 422/30, 61, 68.1; 435/4, 810, 970, 973, 975 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) APS, HCAPLUS, WPI/DS search terms: blood test?, fluid test?, device, test strip, analyte, laminat?, matrix		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3,723,064 A (LIOTTA) 27 March 1973, see entire document.	1-16 and 26-39
A	US 4,678,757 A (RAPKIN et al.) 07 July 1987.	1-39
Y	US 5,215,886 A (PATEL et al.) 01 June 1993, see entire document.	1-39
Y	US 5,330,715 A (BLAKE et al.) 19 July 1994, see entire document.	1-39
A	US 5,504,013 A (SENIOR) 02 April 1996.	1-39
Y	WO 92/17768 A1 (ENVIRONMENTAL TEST SYSTEMS, INC.) 15 October 1992, see entire document.	1-39
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 02 JULY 1997		Date of mailing of the international search report 31 JUL 1997
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer HOWARD C. LEE Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992)*